Aus der Kinderklinik B
der Universität Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. Eberhard Schmidt

Fibrinogen-Halbwertzeit und Blutgerinnung bei Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolf-Rüdiger Thies

1979

1980

Aus der Kinderklinik B
der Universität Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. Eberhard Schmidt

Fibrinogen-Halbwertzeit und Blutgerinnung bei Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolf-Rüdiger Thies

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. H. Reinauer

I. Gutachter
gez.: Prof. Dr. med. U. Göbel

II. Gutachter
gez.: Priv. Doz.
Dr. med. G. Breithardt

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	6
2.1.	Patienten und Probanden	6
2.2.	Material	26
2.3.	Methoden	32
2.3.1.	Spezielle Untersuchung: Messung der Fibrinogen-Halbwertzeit	32
2.3.2.	Weitere Routineuntersuchungen	33
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Methodische Voruntersuchungen	35
3.1.1.	Vergleichende gerinnungsphysiologische Untersuchungen	35
3.1.2.	Fibrinogen-Halbwertzeit-Messungen an einem Normalkollektiv	42
3.1.3.	Untersuchungen zur Aussagewertigkeit der im Plasma gemessenen Aktivität	43
3.2.	Statistische Untersuchungen	47
3.2.1.	Qualitätskontrollen	47
3.2.1.1.	Der persönliche Pipettierfehler	47
3.2.1.2.	Der methodische Fehler des Szintillationszählers	49
3.2.1.3.	Der methodische Fehler der M-Partigenplatten	49

		Seite
3.3.	Hauptuntersuchungen	51
3.3.1.	Tabelle aller Labordaten	51
3.3.2.	Berechnung der Fibrinogen-Halbwertzeit	6o
3.3.3.	Berechnung der verschiedenen Korrelationen und Untersuchungen auf ihre Signifikanz	62
3.3.4.	Statistische Untersuchungen für Fibrinogen, Plasminogen, Antithrombin-III, alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin	8o
4.	Diskussion	91
5.	Zusammenfassung	1o8
6.	Literaturverzeichnis	11o
	Danksagung	127
	Lebenslauf	128

1. EINLEITUNG

Bei Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler wurden wiederholt thrombembolische und hämorrhagische Komplikationen nach Traumata und Operationen beschrieben (44, 53, 64, 74, 79, 94, 97).

Eine Reduktion spezifischer Gerinnungsfaktoren ist bei ihnen sowohl als isolierter als auch als kombinierter Befund für alle Gerinnungsfaktoren beschrieben. Ihre große Variabilität und ihre Widersprüchlichkeit gestalten eine Interpretation jedoch schwierig. Einheitliche und allgemein anerkannte pathogenetische und pathophysiologische Vorstellungen konnten trotz umfangreicher Untersuchungen bislang nicht erarbeitet werden (3, 8, 18, 19, 29, 3o, 31, 38, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 5o, 52, 56, 57, 58, 59, 6o, 61, 67, 68, 69, 71, 75, 78, 79, 8o, 84, 98, 1o9, 111).

In einer Literaturübersicht aus dem Jahre 197o (29) werden als die meist beobachteten Gerinnungsabweichungen mit abnehmender Häufigkeit genannt:

1) gestörte Gerinnselretraktion und Thrombocytenfunktion: 57,9% von 152 Patienten,

2) Auftreten von Fibrinspaltprodukten: 4 von 8 Patienten,

3) Thrombocytopenie: 36% von 394 Patienten,

4) erniedrigter Faktor VII: 1o von 5o Patienten,

5) verlängerte Prothrombinzeit: 19,9% von 357 Patienten,

6) verlängerte Partielle Thromboplastinzeit: 18,7% von 123 Patienten,

7) erniedrigter Faktor VIII: 12,9% von 31 Patienten,

8) Hypofibrinogenämie: 4 von 322 Patienten,

9) gesteigerte Fibrinolyse: 9,8% von 142 Patienten,

1o) erniedrigter Faktor V: 7,3% von 122 Patienten.

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen an der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf in den Jahren 1971-1975 erbrachten bei neunundachtzig Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler folgende pathologische Befunde (39):

1) kombinierte Erniedrigung der Faktoren V, II, VII: 35,9%,

2) Erniedrigung der Faktoren II und VII: 29,2%,

3) isoliert Faktor V erniedrigt: 6,7%,

4) nachweisbare Lysezeichen: 5,6%,

5) erniedrigter Faktor V in Kombination mit Lysezeichen: 4,4%,

6) verkürzte Partielle Thromboplastinzeit: 3,3%,

7) kein auffälliger Befund: 15,7%.

Entsprechend der unterschiedlichen Gerinnungsbefunde wurden verschiedene pathophysiologische Modellvorstellungen erarbeitet.

Brodsky et al. (1o), Gralnick (49) und Green (5o) glauben auf Grund ihrer Beobachtung eines erniedrigten Faktor V, einer verminderten Fibrinogenkonzentration, einer verkürzten Euglobulin-Lyse-Zeit und einer Normalisierung dieser Werte nach Behandlung mit epsilon-Amino-Capronsäure an eine primär gesteigerte Fibrinolyse.

Von Goldschmidt (43), Jürgens (63, 64), Iølster (59), Wedemeyer et al. (111) und Henrikson et al. (57) wurde die Vorstellung einer verringerten Produktion einzelner Faktoren infolge Minderdurchblutung und Hypoxie der Leber oder eine kompensatorische Minderproduktion der Leber zum Ausgleich einer durch Hypoxie gesteigerten Gerinnungsbereitschaft geäußert.

Eine Faktorenverminderung durch einen gesteigerten Verbrauch auf Grund einer latent ablaufenden Gerinnung diskutieren Ihenacho et al. (58), Braun et al. (8), Komp und Sparrow (68), Schenk und Mitarbeiter (98) und Dennis et al. (18). Aber auch bei ihnen sind die erhobenen Befunde nicht einheitlich. Während Ihenacho et al. (58) keine Abhängigkeit der Gerinnungsbefunde vom Hämatokrit fand, stellten Braun und Mitarbeiter (8), Komp und Sparrow (68) und Eckert et al. (29) eine zunehmende Schwere der pathologischen Gerinnungsbefunde bei Patienten mit einem Hämatokrit über 5o% fest. Komp (68) bemerkte bei

seinen Patienten ein typisches Konstellationsmuster für eine disseminierte intravasale Gerinnung wie eine erniedrigte Fibrinogenkonzentration, Thrombocytopenie, Fibrinspaltprodukte, Erniedrigung der Faktoren V und VIII. Die Arbeitsgruppen um Braun (8), Schenk (98) und andere konnten dies jedoch nicht so eindeutig nachweisen. Zum Teil begründen diese Autoren den intravasalen Verbrauch indirekt aus einer Besserung der Gerinnungsbefunde nach Heparinbehandlung (3, 18, 58). Manche Autoren wiesen eine fibrinolytische Aktivität nach (18, 68, 69, 81), was anderen wiederum nicht möglich war (8, 3o, 61, 78, 1o9).

Johnson et al. (61) fanden bei zehn untersuchten Kindern überhaupt keine pathologischen Gerinnungsbefunde. Pathologische Gerinnungszeiten versuchte man auch durch Verdünnungseffekte zu erklären. Durch den Rechts-Links-shunt haben viele Kinder eine Hypoxie und kompensatorisch einen erhöhten Hämatokrit. In einer 1:1o verdünnten Citrat-Plasmaprobe finden sich bei ihnen weniger Gerinnungsfaktoren und mehr Citrat-Ionen als in einer Probe mit normalem Hämatokrit. So konnte Naiman (84) durch Anpassung der Probenverdünnung an den Hämatokrit bei drei Patienten eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit normalisieren.

Da die komplexen Gerinnungsstörungen dieser Patientengruppe durch die herkömmlichen statischen Gerinnungsuntersuchungen, welche immer nur Momentaufnahmen eines dynamischen Prozesses darstellen, nicht aufgeklärt werden konnten, erschien eine dynamische Untersuchungsmethode wie die Bestimmung der Fibrinogen-Halbwertzeit im Plasma sinnvoll.

Mit der vorliegenden Untersuchung soll versucht werden, einige der bestehenden Widersprüche zu klären. Es soll zu drei wichtigen Fragen Stellung genommen werden:

1) Welchen Einfluß hat das Verhältnis von Natriumcitrat zu Plasma bei Patienten mit einem hohen Hämatokrit auf die Gerinnungszeiten?

2) Sind die mehrfach erniedrigt gefundenen Fibrinogenspiegel durch eine verkürzte Fibrinogen-Halbwertzeit bedingt?

3) Bestehen statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen klinischen, hämatologischen und gerinnungsphysiologischen Parametern und der Fibrinogen-Haltwertzeit?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten und Probanden

Die Patientenpopulation betrug 17 Kinder im Alter von o;9 bis 11;3 Jahre mit einem Hämatokrit von 5o-71%. Diagnostisch teilten sie sich folgendermaßen auf:

		n
I.	Fallot´sche Tetralogie	5
IIa.	Transposition der großen Gefäße, Septumdefekt, Pulmonalstenose	6
IIb.	Transposition der großen Gefäße, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt	4
IIc.	Transposition der großen Gefäße, Vorhofseptumdefekt	1
IId.	Transposition der großen Gefäße, persistierender Ductus Arteriosus, Pulmonalatresie	1

Die Patienten mit einer Fallot´schen Tetralogie hatten bis auf einen mit einer aortopulmonalen Anastomose nach Waterston noch keine Palliativoperationen. Bei den Kindern mit einer Transposition der großen Gefäße waren Palliativoperationen in Form einer Atrioseptostomie nach Rashkind oder einer Atrioseptektomie nach Blalock-Hanlon voraus-

gegangen. Die Patienten mußten aus klinischer Sicht zu einer notwendigen Herzkatheteruntersuchung aufgenommen werden. Vor der Herzkatheteruntersuchung wurde nach schriftlichem Einverständnis der Eltern die Fibrinogen-Halbwert-Zeit bestimmt. Die Eltern wurden von einem nicht an der Studie beteiligten Kardiologen über den Zweck und die Nebenwirkungen der zusätzlichen Untersuchung aufgeklärt.

Falldarstellungen

Fall 1:

Geboren: 2o.7.1974, männlich

Diagnose: Morbus Down, Fallot´sche Tetralogie
Schweregrad III-IV.

Anamnese: Drei Wochen post partum wegen Belastungsdyspnoe aufgenommen. Die drei Monate später durchgeführte Herzsondierung ergab obige Diagnose. Die aortale Sauerstoffsättigung betrug 72%. Am 3o.3.1976 erneute Vorstellung wegen häufiger Phasen mit sehr tiefer Cyanose. Eine Woche zuvor soll eine fünfminütige Bewußtlosigkeit nach heftigem Schreien aufgetreten sein.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung (April 1976):
1;8 Jahre altes Kind in reduziertem Allgemeinzustand, massive Cyanose, keine Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 1 cm),
Gewicht: 9 kg (< 3. Perzentile), Größe: 79 cm (1o. Perzentile),
Auskultation: 1) 2 Grad lautes, scharfes, hochfrequentes Protomesosystolicum, Punctum maximum 2.-3. ICR links, 2) 3 Grad lautes, hochfrequentes, systolisch-diastolisches Geräusch, Punctum maximum 2. ICR rechts.

Fall 2:

Geboren: 3.6.1974, männlich

Diagnose: Fallot'sche Tetralogie Schweregrad II.

Anamnese: Das Kind zeigte seit der Geburt eine relativ gute Entwicklung. Im Mai 1976 sicherte eine Herzsondierung die oben genannte Diagnose.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung (April 1976):
1;1o Jahre altes Kind in gutem Allgemeinzustand, rosige Haut, keine Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber ø),
Gewicht: 11 kg (3. Perzentile), Größe: 87 cm, (25. Perzentile),
Auskultation: 3 Grad lauter Click, Punctum maximum 4. ICR links parasternal, 5 Grad lautes spindelförmiges Geräusch, holosystolisch, Punctum maximum 3. ICR links parasternal.

Fall 3:

Geboren: 2o.8.1975, weiblich

Diagnose: Fallot´sche Tetralogie Schweregrad III-IV

Anamnese: Seit Geburt Verdacht auf obigen Herzfehler. Das Kind gedieh relativ gut bis zum Alter von 1;4 Jahren. Die Eltern berichteten jetzt von verminderter Leistungsfähigkeit und cyanotischen Anfällen. Daraufhin Herzkatheterisierung und Bestätigung der Verdachtsdiagnose.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung (Januar 1977): 1;4 Jahre altes Mädchen in mäßigem Allgemeinzustand, deutliche Cyanose, keine Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 1-2 cm), Gewicht: 8,7 kg (< 1o. Perzentile), Größe: 75 cm (1o. Perzentile), Auskultation: 3-4 Grad lautes, scharfes, hochfrequentes, crescendo-decrescendoförmiges Holosystolicum, Punctum maximum 3.-4. ICR links.

Fall 4:

Geboren: 29.3.1976, weiblich

Diagnose: Fallot´sche Tetralogie Schweregrad III-IV, Morbus Down

Anamnese: Kind seit der Geburt cyanotisch. Im Mai 1977 erste cardiologische Abklärung. Bis zur jetzigen Untersuchung (Januar 1978) befriedigende Entwicklung. Die Herzkatheteruntersuchung erbrachte oben genannte Diagnose.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
1;1o Jahre altes Mädchen in ausreichendem Allgemeinzustand, ausgeprägte Cyanose, Dyspnoe. Zeigte während des stationären Aufenthaltes mehrere cyanotische Anfälle.
Gewicht: 7,5 kg (« 3. Perzentile), Größe: 72 cm (« 3. Perzentile).
Geringe Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm),
Auskultation: 3 Grad lautes, rauhes, crescendo-decrescendoförmiges Holosystolicum, Punctum maximum 3. ICR links parasternal mit Fortleitung in den Rücken.

Fall 5:

Geboren: 28.1.1968, männlich

Diagnose: Fallot´sche Tetralogie, Zustand nach aorto-pulmonaler Anastomose nach Waterston

Anamnese: Am 28.9.1971 wurde durch eine Herzkatheter-untersuchung die Verdachtsdiagnose einer Fallot´schen Tetralogie bestätigt. Bis zur Kontrolluntersuchung am 4.8.1976 befriedigende Entwicklung. Danach zunehmender Leistungsab-fall und schneller als bisher auftretende Belastungsdyspnoe. Rekatheter am 14.4.1977, die aortale Sauerstoffsättigung betrug 64%. Am 25.8.1977 Anlegung einer Aortopulmonalen Anastomose. Bis zum Zeitpunkt der jetzigen Untersuchung (Januar 1978) keine wesentliche Verbesserung.

Befund der jetzigen Untersuchung:

10 Jahre alter Junge in gerade noch ausreichendem Allgemeinzustand, deutliche allgemeine Cyanose mit Betonung des Gesichts und der Akren. Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber 3,5 cm, Milz anstoßbar),
Gewicht: 25 kg (3. Perzentile), Größe: 125 cm (25. Perzentile),
Auskultation: 2 Grad lautes, mittelhochfrequentes, decrescendoförmiges Protomesosystolicum, Punctum maximum 3. ICR links, zusätzlich im 2. ICR rechts das Anastomosengeräusch.

Fall 6:

Geboren: 1.5.1969, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, hochgradige Pulmonalstenose, Zustand nach rechtsseitiger Blalock-Taussig-Anastomose.

Anamnese: Ab dem sechsten Monat auffällig durch Belastungscyanose, Tachypnoe, verzögerter motorischer Entwicklung. Im April 1971 Herzsondierung. Sie ergab oben genannte Diagnose und ein Sauerstoffdefizit von 44 Sättigungsprozent. Bei den folgenden Zwischenuntersuchungen zeigte der Patient eine hochgradige Cyanose der Akren, Lippen und Schleimhäute, deshalb Durchführung einer Blalock-Taussig-Anastomose. Blutbildkontrollen zeigten von 1971 bis zur jetzigen Untersuchung im Juni 1976 einen stetigen Hämoglobinanstieg von 14 g% bis 23,4 g%.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
Siebenjähriger Junge in befriedigendem Allgemeinzustand bei starker Cyanose. Keine Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber ø),
Gewicht: 21,9 kg (25. Perzentile), Größe 124 cm (5o. Perzentile),
Auskultation: 1-2 Grad lautes, systolisch-diastolisches Geräusch, Punctum maximum 2. ICR rechts parasternal.

Fall 7:

Geboren: 4.9.1973, männlich

Diagnosen: Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt, leichte Pulmonalstenose, pulmonale Druckerhöhung, Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon, Bändelung der Arteria pulmonalis

Anamnese: Post partum blaß-cyanotisches Hautkolorit. Die Herzkatheteruntersuchung vom 13.9.1973 erbrachte oben genannte Diagnose, gleichzeitig wurde eine Atrioseptostomie durchgeführt. Die Sauerstoffsättigung im vorn gelegenen Ventrikel erhöhte sich dadurch von 51% auf 75%. In den folgenden Monaten entwickelte der Säugling eine zunehmende Herzinsuffizienz, die konservativ nicht beherrschbar war. Deshalb am 3o.1.1974 Atrioseptectomie mit Bändelung. Bis zur jetzigen Untersuchung (August 1976) ausreichende Entwicklung.

Befunde der jetzigen klinischen Untersuchung:
2;11 Jahre alter Junge in befriedigendem Allgemeinzustand, mäßige Akro- und Lippencyanose, keine Dyspnoe. Mäßige Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm),
Gewicht: 11,4 kg (< 3. Perzentile), Größe: 92 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 5 Grad lautes, rauhes, hochfrequentes, crescendo-decrescendoförmiges Holosystolicum, Punctum maximum 1.-2. ICR links parasternal mit Ausstrahlung zum gesamten Thorax.

Fall 8:

Geboren: 19.4.1975, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Verdacht auf Pulmonalstenose.

Anamnese: Eine Woche post partum Cyanose. Die Herzkatheteruntersuchung erbrachte oben genannte Diagnose. Die Sauerstoffsättigung lag bei 71%, eine Atrioseptostomie wurde nicht durchgeführt. Bis zum Zeitpunkt der jetzigen Untersuchung (Mai 1976) entwickelte sich das Kind relativ zufriedenstellend.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
1;1 Jahre alter Junge in ausreichendem Allgemeinzustand, deutliche allgemeine Cyanose und Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 4 cm, Milz 1 cm),
Gewicht: 7,8 kg (3. Perzentile), Größe: 71 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 4 Grad lautes, scharfes Holosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 9:

Geboren: 28.9.1974, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose. Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon.

Anamnese: Ein Tag post partum trat Cyanose auf. Wegen Verdacht auf Herzfehler am 11.1o.1974 Herzkatheterisierung, die oben genannte Diagnose erbrachte. Die periphere Sauerstoffsättigung erhöhte sich nach einem Rashkind-Manöver von 47% auf 67%. Nach zwei Monaten fiel sie jedoch durch zunehmende Herzdekompensation wieder ab. Im Dezember 1974 wurde eine Atrioseptectomie durchgeführt. Die periphere Sauerstoffsättigung verbesserte sich von 3o% auf 72%. Bis zur jetzigen Untersuchung (Mai 1976) relativ zufriedenstellende Entwicklung.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
1;8 Jahre alter Junge, mäßig dystroph, befriedigender Allgemeinzustand, deutliche allgemeine Cyanose mit Betonung der Lippen und Akren, geringe Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm),
Gewicht: 8,7 kg (<3. Perzentile), Größe: 79 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 2 Grad lautes, mittelfrequentes, blasendes Protomesosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 1o:

Geboren: 3.6.1971, weiblich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose, Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon.

Anamnese: Vier Tage post partum stationäre Aufnahme wegen Cyanose und Dyspnoe. Die Herzkatheterisierung ergab die obige Diagnose. Nach der gleichzeitig durchgeführten Atrioseptostomie erhöhte sich die Sauerstoffsättigung von 44% auf 59%. Im Alter von 1;8 Jahren erhielt die Patientin eine Atrioseptectomie und gedieh daraufhin ausreichend gut.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung (Juli 1976):
5;1 Jahre altes Mädchen, dystroph, Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 3 cm), vermehrte präcordiale Aktivität über dem rechten Ventrikel,
Gewicht: 13,1 kg (≪ 3. Perzentile), Größe: 1o4 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 4 Grad lautes, rauhes, hochfrequentes crescendo-decrescendoförmiges Holosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 11:

Geboren: 21.1o.1966, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose. Zustand nach Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon.

Anamnese: Postpartale Cyanose. Am 9.2.1968 Herzkatheteruntersuchung. Sie ergab obige Diagnose und eine Sauerstoffsättigung von 5o% aortal. Am 23.2. 1968 Atrioseptectomie. Über den Entwicklungsverlauf bis zur jetzigen Untersuchung (Februar 1978) liegen keine Angaben vor.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung:
11;3 Jahre alter Junge mit ausgeprägter allgemeiner Cyanose in noch ausreichendem Allgemeinzustand, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm, Milz anstoßbar),
Gewicht: 22 kg (≪ 3. Perzentile), Größe: 132 cm (< 3. Perzentile),
Auskultation: 1. Geräusch: 3 Grad lautes, musikalisches, mittelhochfrequentes, crescendo-decrescendoförmiges Holosystolicum, Punctum maximum 3. ICR links, 2. Geräusch: 4 Grad lautes, rauhes, hochfrequentes Holosystolicum, Punctum maximum 1. ICR rechts, Ausstrahlung in den Rücken.

Fall 12:

Geboren: 16.8.1971, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, wahrscheinlich Pulmonalstenose. Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon.

Anamnese: Eine Woche post partum blau-graues Hautkolorit, Zustand verschlechterte sich bis zur Herzdekompensation mit generalisierter Cyanose und Tachypnoe von 12o/min. Am 17.9.1971 wurde eine Herzsondierung durchgeführt. Sie erbrachte obige Diagnose. Das Rashkind-Manöver bewirkte eine periphere Sauerstoffsättigung von 7o%. Wegen zunehmender Verschlechterung Durchführung einer Atrioseptectomie im August 1972. Die weitere Entwicklung des Kindes bis zur jetzigen Untersuchung (Januar 1976) war zufriedenstellend.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
4;6 Jahre altes Kind, erhebliche allgemeine Cyanose, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Leber 3,5 cm),
Gewicht: 14,4 kg (<3. Perzentile), Größe: 1o1 cm (3. Perzentile).
Auskultation: 2 Grad lautes, mittelfrequentes, rauhblasendes, crescendo-decrescendoförmiges Protomesosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 13:

Geboren: .12.1971, weiblich

Diagnose: 1) Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt, Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon, Bändelung der Arteria pulmonalis,
2) Lumbosakrale Myelomeningocele
3) Microcephalus

Anamnese: Sofort post partum stationäre Aufnahme wegen Myelomeningocele und Cyanose. Herzkatheterisierung am 21.12.1971 wegen Verdacht auf Herzfehler. Sie erbrachte oben genannte Diagnose. Es wurde ein Rashkind-Manöver angeschlossen. Im März 1973 folgte die Atrioseptectomie und Bändelung. Die weitere Entwicklung war bis zur jetzigen Untersuchung (April 1977) zufriedenstellend.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung:
5;5 Jahre altes Mädchen, befriedigender Allgemeinzustand, deutliche Ruhecyanose, keine Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz,
Gewicht: 18,5 kg (<5o. Perzentile), Größe: 1o4 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 3 Grad lautes, crescendo-decrescendoförmiges Protomesosystolicum, Punctum maximum 2.-3. ICR links parasternal.

Fall 14:

Geboren: 5.4.1977, weiblich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt.

Anamnese: Sofort post partum kräftige Cyanose. Die zwei Tage später durchgeführte Herzkatheterisierung ergab die obige Diagnose. Eine Atrioseptectomie konnte aus technischen Gründen nicht ausgeführt werden. Der weitere Verlauf bis zur jetzigen Untersuchung (Januar 1978) war relativ zufriedenstellend.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
o;9 Jahres altes Mädchen in ausreichendem Allgemeinzustand, mäßige Cyanose, Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 3-4 cm),
Gewicht: 6,4 kg (<3. Perzentile), Größe: 65 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 4-5 Grad lautes, scharfes, hochfrequentes, spindelförmiges Holosystolicum.

Fall 15:

Geboren: 26.8.1976, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Verdacht auf leichte Aortenisthmusstenose, Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind.

Anamnese: Eine Woche post partum Cyanose und Tachypnoe. Die Herzkatheteruntersuchung vom 14.9.1976 erbrachte obige Diagnose. Nach Durchführung einer Atrioseptostomie stieg die Sauerstoffsättigung im rechten Ventrikel von 3o% auf 65%. Bis zur jetzigen Untersuchung (Oktober 1977) keine Verschlechterung des klinischen Bildes.

Klinische Befunde der jetzigen Untersuchung:
1;2 Jahre alter Junge in befriedigendem Allgemeinzustand, deutliche Cyanose, keine Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz.
Gewicht: 1o,2 kg (5o. Perzentile), Größe 8o cm (9o. Perzentile),
Auskultation: 2 Grad lautes, hochfrequentes, scharfes, spindelförmiges Protomesosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 16:

Geboren: 26.4.1975, männlich

Diagnose: Transposition der großen Gefäße, Vorhofseptumdefekt, Zustand nach Atrioseptostomie nach Rashkind und Atrioseptectomie nach Blalock-Hanlon.

Anamnese: Zwei Wochen post partum deutlich reduzierter Allgemeinzustand, allgemeine Cyanose, Ödeme prätibial und an den Fußrücken. Am 7.5.1975 ergab eine Herzkatheterisierung oben genannte Diagnose. Das angeschlossene Rashkind-Manöver verbesserte die Sauerstoffsättigung im rechten Ventrikel auf 54%. Nach einigen Tagen Verschlechterung des klinischen Bildes. Am 6.6.1975 Atrioseptectomie mit resultierender peripherer Sauerstoffsättigung von 64%. Bis zur jetzigen Untersuchung (Juli 1976) keine weitere Verschlechterung.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung:
1;3 Jahre alter Patient in befriedigendem Allgemeinzustand, keine Zeichen einer stärkeren Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm),
Gewicht: 7,8 kg (≪ 3. Perzentile), Größe: 77 cm (3. Perzentile),
Auskultation: 2 Grad lautes, mittelfrequentes, blasendes spindelförmiges Protomesosystolicum, Punctum maximum 4. ICR links.

Fall 17:

Geboren: 3o.3.1976, männlich

Diagnose: Spiegelbilddextrocardie, Transposition der großen Gefäße, Pulmonalatresie, persistierender Ductus arteriosus Botalli.

Anamnese: Vier Tage post partum deutliche Cyanose. Die Herzsondierung am 9.4.1976 ergab obige Diagnose und eine Sauerstoffsättigung im vorn gelegenen Ventrikel von 49%. In der Folgezeit wegen häufiger fieberhafter Infektionen der oberen Luftwege und des Magen-Darm-Traktes wiederholt stationär aufgenommen. Bis zur jetzigen Untersuchung (März 1977) cardial relativ befriedigende Entwicklung.

Klinischer Befund der jetzigen Untersuchung:
1;o Jahre altes, leicht exsikkiertes Kind, allgemeine deutliche Cyanose, keine Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Leber 2 cm), Gewicht: 6,9 kg (<3. Perzentile), Größe: 7o cm (3. Perzentile),
Auskultation: keine Geräusche.

Probanden

Drei freiwillige Erwachsene im Alter von 23 bis 26 Jahren bildeten das Normalkollektiv zur Kontrolle der Fibrinogen-Halbwertzeit-Bestimmung. Gerinnungsphysiologisch waren sie unauffällig.

2.1.1. Zur Ermittlung von Normwerten der Gerinnungsproteine Fibrinogen, Plasminogen, Antithrombin-III, alpha-1-Antitrypsin und alpha-2-Makroglobulin wurde das Plasma von 6o Erwachsenen untersucht.

2.1.2. Für die vergleichende Untersuchung von Gerinnungsstaten mit unterschiedlichen Natriumcitratbeimengungen wurden 25 Kinder mit einem Hämatokrit von 5o% bis 75% untersucht.

2.2. Material

2.2.1. Für die Ermittlung der Fibrinogen-Halbwertzeit wurde jodiertes ^{125}J-Human-Fibrinogen der Firma Amersham-Buchler (The Radiochemical Center, Amersham Buckinghamshire England) verwendet. Jedes Fläschchen enthält 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefriergetrockneter Form. Nach Auflösung des Präparates mit 1,1 ml aqua dest. pro injectione ergibt sich eine zur Injektion geeignete isotonische Lösung mit o,75% Natriumcitrat und o,65% Natriumchlorid. Die Standardisierung des Präparates wurde durch direkte Nachfrage von der Herstellerfirma garantiert. Der Gehalt an freiem ^{125}Jod beträgt zum Zeitpunkt der Herstellung ca. 1% und erhöht sich nach 1oo Tagen Laufzeit auf ca. 4% der Gesamtaktivität.

Die Gefahr der Übertragung einer Serumhepatitis wird klein gehalten durch die Begrenzung und ständige Kontrolle des Spenderpools. Von jedem der Spender ist bekannt, daß er wiederholt Blut gespendet hat, ohne daß es bei einem der Empfänger zu Anzeichen einer Hepatitis gekommen wäre. Jedes Spenderplasma wird mit Hilfe eines Radio-Immuno-Assay auf die Anwesenheit des Hepatitis-assoziierten Antigens untersucht. Einige Tausend Patienten sind bis jetzt mit markiertem Fibrinogen untersucht worden. Für die veröffentlichten Studien sind keine Hepatitisfälle gemeldet (25, Firmenangabe). Ein weiterer wichtiger Faktor für die Qualität des Präparates ist seine Gerinnbarkeit. Eine

sehr kleine Menge des gelösten ^{125}Jod-Fibrinogens wird mit nicht radioaktivem Plasma gemischt. Ungefähr 1o U/ml Thrombin werden zugesetzt und nach zehn Minuten das Gerinnsel herausgehebert. Gerinnsel und Serum werden dann getrennt im Szintillationszähler gemessen. Die prozentuale Gerinnbarkeit betrug zwischen 93% und 96%.

$$\text{Prozent-Gerinnbarkeit} = \frac{\text{Zerfälle im Gerinnsel}}{\text{Zerfälle im Gerinnsel + Zerfälle im Serum}}$$

Strahlenbelastung

Strahlenwirkungen beruhen auf molekularbiologischen Veränderungen durch Energieübertragung. Sie sind weitgehend der absorbierten Energie proportional. Die Energie wird gemessen in rad. Ein rad entspricht einem Energietransfer von 1oo erg/g Gewebe. Beeinflußt wird die Energieabsorption von:

a) Art und Energie der Strahlung
b) der applizierten Radionukliddosis
c) Verteilungsmuster des Radiopharmakons im Gewebe
d) Einwirkungsdauer der Strahlung.

Gemeinsam charakterisieren diese vier Faktoren die Strahlenexposition.

zu a) Für die diagnostische Anwendung von Radionukliden kommen in erster Linie Gammastrahler in Betracht (32). Sie haben nur eine geringe Wechselwirkung mit dem Gewebe. Ebenso fehlt ihnen häufig eine Beta-Strahlenkomponente. Diese wird weitgehend im Gewebe absorbiert und erhöht damit die Strahlenexposition (32). Als Isotop standen ^{131}Jod und ^{125}Jod zur Auswahl. Das früher oft benutzte ^{131}Jod emittiert Beta- und Gamma-Strahlen. 87% der maximalen Beta-Energie (E max) betragen 6o8 keV, 8o% der Gamma-Quantenenergie 364 keV. Damit gehört das Isotop ^{131}Jod nach den Richtlinien der Internationalen Kommission für Stahlenschutz zu den hochtoxischen Stoffen. ^{125}Jod hingegen ist ein reiner Gamma-Strahler ohne Beta-Strahlenkomponente. Seine Gamma-Quantenenergie beträgt nur 35 keV und fällt in den sogenannten weichen Bereich.
Die absorbierte Energie im Gewebe ist deshalb geringer als bei ^{131}Jod, selbst wenn man die längere physikalische Halbwertzeit in Betracht zieht (6o).

Physikalische Halbwertzeit für ^{125}Jod =

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{o,693}{o,o115} = 6o,2 \text{ Tage}$$

Physikalische Halbwertzeit für ^{131}Jod =

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{o,693}{o,o86o} = 8,o5 \text{ Tage}$$

Wobei λ die für jedes Isotop charakteristische Zerfallskonstante darstellt.

Hinzu kommt, daß die längere Halbwertzeit des ^{125}Jod sich nicht störend auf die Auswertung der biologischen Halbwertzeit des Fibrinogens auswirkt.

zu b) Appliziert wurden 1 µCi pro kg Körpergewicht. Ein Curie entspricht einer Aktivität von $3,7 \times 10^{10}$ Zerfällen pro Sekunde.

zu c) Das Verhalten einer radioaktiven Substanz läßt sich häufig durch mehrere Phasen beschreiben. Zuerst kommt es zu einer Verteilung auf dem Blutweg, der Kreislaufphase. Diese bedingt im Wesentlichen die Ganzkörperbelastung. Anschließend werden einzelne Isotope bevorzugt in bestimmten Organen angereichert. Für Jod stellt die Schilddrüse dieses kritische Organ dar (4, 32). Aus diesem Grunde muß bei der Applikation von ^{125}J-Fibrinogen die Schilddrüse an der Isotopenaufnahme gehindert werden. Eine halbe Stunde nach oraler Verabreichung von 1oo mg Jod (34) ist die Drüse in einem geblockten Zustand. Eine Rückkehr zur vollkommen normalen Jodaufnahme dauert acht Tage. Bei Kleinkindern wurde 24 Stunden vor Applikation des Isotops 2oo mg Jod in Form von Lugolscher Lösung verabreicht und über die folgenden drei Wochen pro Tag 1oo mg. Für größere Kinder verdoppelte man die Dosis (34).

Zu d) Für die Einwirkdauer der Strahlung auf ein Gewebe ist die Aufenthaltsdauer des Isotops im Organismus wichtig. Nach Takeda et al. (1o4, 1o5) sind bei gesunden Erwachsenen mit einer normalen Fibrinogen-Halbwertzeit nach sieben Tagen 63% bis 82% der injizierten Radioaktivität über die Niere ausgeschieden.

Unter Berücksichtigung der eben genannten Faktoren gibt die Firma eine Ganzkörperbelastung von $1{,}7 \times 1o^{-4}$ rad/µCi = o,17 mrad/µCi an. Bei einem fünfjährigen Kind mit 2o kg Körpergewicht und einer applizierten Dosis von 1µCi pro kg ergibt sich rechnerisch eine Belastung von 3,7 mrad. Für Gamma-Strahlung entspricht die Energiedosis 1 rad = 1 rem. Rem ist die der direkten Messung unzugängliche Äquivalenzdosis. Sie wird bestimmt durch Multiplikation der meßbaren Energiedosis rad mit einem dimensionslosen Bewertungsfaktor q. Der Faktor q ist abhängig von der Ionisierungsdichte oder auch dem linearen Energieübertragungsvermögen der betreffenden Strahlung. Für Beta- und Gammastrahlen beträgt q = 1.

Zum besseren Verständnis der oben genannten Energiebelastungsdosis von 3,4 mrad und ihrer biologischen Wertigkeit sei auf die natürliche Strahlenbelastung und auf die Belastung durch röntgendiagnostische Verfahren aufmerksam gemacht. Die Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung beträgt durch kosmische Strahlung 35 mrad/Jahr und Person, durch Umgebungsstrahlung 7o mrad/Jahr und Person und durch inkorporierte Isotope wie ^{4o}K und ^{14}C 2o mrad/Jahr und Person. Der Knochen wird durch Radium zusätzlich

mit etwa 5o mrad, die Lunge durch Radon mit 25 bis 25o mrad/Jahr und Person belastet (81).

Die Ganzkörperbelastung einer Thoraxübersichtsaufnahme beträgt rein rechnerisch 15 mrad oder für eine Abdomenübersichtsaufnahme 1oo mrad (4). Bei einem Vergleich zwischen nuklearmedizinischer und röntgendiagnostischer Strahlenexposition ist der Zeitraum, in dem eine bestimmte Strahlendosis absorbiert wird, zu berücksichtigen. Nach Applikation von Radiopharmaka ist dieser meist wesentlich größer als bei der Anwendung von Röntgenstrahlen. Hierdurch wird die mögliche Strahlenwirkung herabgesetzt. Die ersten klinisch erfaßbaren Veränderungen treten nach kurzzeitiger Ganzkörperdosis von 25 bis 3o rad auf (4, 6o, 81).

2.2.2. Szintillationszähler:
Es wurde das AUTOMATIC GAMMA COUNTING SYSTEM MR 1o32 verwendet.

2.2.3. Zur Errechnung der Fibrinogen-Halbwertzeit stand der Calculator von Hewlett-Packard Nr. 981o A zur Verfügung.

2.3. Methoden

2.3.1. Spezielle Untersuchung:

Die Methode der Fibrinogen-Halbwertzeit-Messung wurde von zahlreichen Gruppen für Untersuchungen der Verteilung und des Turn-overs von Fibrinogen im menschlichen Organismus entwickelt und angewandt (14, 15, 65, 85, 91, 95, 1o1, 1o2, 1o5, 1o6, 11o). Die Kinder und die drei Erwachsenen erhielten eine Dosis von 1,o µCi/kg Körpergewicht ^{125}J-Fibrinogen injiziert. Anschließend wurde nach 3o Minuten, 4, 8, 24 Stunden und im weiteren Verlauf einmal täglich venöses Blut entnommen und über einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen. Der 3o-Minuten-Wert wurde gleich 1oo% gesetzt. Die folgenden Werte gaben den prozentualen Abfall von diesem 3o-Minuten-Wert an.

Das Blut wurde in handelsüblichen EDTA-Röhrchen aufgefangen. Zunächst wurde das Vollblut bei 66o g über zehn Minuten zentrifugiert und das Plasma abgehebert. Vom Plasma wurden für die Erstellung der Fibrinogen-Halbwertzeit immer o,1 ml als Doppelprobe abpipettiert und über fünf Minuten im Szintillationszähler gemessen. Die Gesamtzerfallzahl wurde auf Zerfälle pro Minute umgerechnet. Aus den Werten der beiden Einzelproben wurde dann der endgültige Mittelwert der Blutentnahme gebildet.

2.3.2. Weitere Routineuntersuchungen:

Bei den siebzehn Kindern wurde ein vollständiges Blutbild mit Hilfe eines COULTER COUNTER der Firma Dunstable bestimmt. Die Thrombocyten wurden als einzige korpuskuläre Bestandteile lichtmikroskopisch nach Feissly und Lüdin (33) gezählt.

Die Blutgase (pH, pO_2, pCO_2, kapilläre Sauerstoffsättigung, Standardbicarbonat, Basenüberschuß) wurden mit dem ACID-BASE-O_2-MIKRO-ANALYSER System K. Harnoncourt bestimmt. Bei dreizehn Patienten wurde die Sauerstoffsättigung aortal während der Herzkatheterisierung gemessen.

Die Enzyme: Serumglutamatoxalacetattransaminase (SGOT), Serumglutamatpyrovattransaminase (SGPT) und Lactatdehydrogenase (LDH) wurde unter Verwendung handelsüblicher Reagenzien der Firma Böhringer Mannheim bestimmt.

Folgende gerinnungsphsysiologische Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Blutungszeit nach Ivy (42)
- Thromboplastinzeit nach Quick mit Activated Thromboplastin (Merz und Dade GmbH) (90),
- Partielle Thromboplastinzeit nach Brinkhous und Mitarbeiter mit PTT-Reagenz der Behringwerke AG (9),
- Thrombinzeit nach Jürgens mit Antithrombinreagenz (Hoffmann-La Roche) (62),

- Fibrinogen (I) nach Clauss mit Topostatin (Hoffmann-La Roche) (13),
- Prothrombin (II) mit Faktor II-Substratplasma (Merz und Dade GmbH) (1oo),
- Accelerin (V) mit Faktor V-Substratplasma der Firma Merz und Dade GmbH (1oo),
- Convertin (VII) mit Faktor VII-Substratplasma der Firma Merz und Dade GmbH (1oo).
- Mit der radialen Immundiffusionsmethode nach Mancini und Mitarbeitern (76) wurden folgende Gerinnungsproteine bestimmt:

  Fibrinogen
  Plasminogen
  Antithrombin-III
  alpha-1-Antitrypsin
  alpha-2-Makroglobulin

- Thrombelastogramm nach Hartert (53), modifiziert nach Schneider et al. (99),
- Fibrinspaltprodukte mit dem Latex-Clumping-Test (2).

3. ERGEBNISSE

3.1. Methodische Voruntersuchungen

3.1.1. Einfluß der Natriumcitratmenge auf die Ergebnisse gerinnungsphysiologischer Untersuchungen bei Patienten mit einem hohen Hämatokrit.

Gelegentlich wurde auf die mögliche Bedeutung des Verdünnungsverhältnisses für Gerinnungstests bei Patienten mit hohen Hämatokrit hingewiesen (29, 3o, 52, 58, 61, 68, 84).

Für die routinemäßigen Gerinnungsanalysen bleibt im allgemeinen der Hämatokrit bei der Blutabnahme unberücksichtigt. Dabei läßt sich leicht darstellen, daß mit wachsendem Hämatokrit der Citratanteil durch die Abnahme des Plasmavolumens ständig ansteigt. Bei einer Verdünnung von o,2 ml Natriumcitrat plus 1,8 ml Blut findet man für einen Hämatokrit von 4o% 15,6 Vol% Citrat in der Probe und 1,o8 ml Plasma. Für einen Hämatokrit von 75% liegt jedoch schon ein Volumenanteil von 32,3% Citrat vor und nur noch o,45 ml Plasma (Tabelle 1). Entsprechend mit dem Plasmavolumen reduziert sich auch die Konzentration der Gerinnungsfaktoren in der Probe. Es könnten somit fälschlich zu niedrige Werte gemessen werden, die dann einen Verbrauch oder eine Minderproduktion vortäuschen würden.

Hkt	Blutvol.	Plasmavol.	Citrat	$\frac{\text{Citrat}}{\text{Plasma}}$
4o	1,8 ml	1,o8 ml	o,2 ml	o,185
45	1,8 ml	o,99 ml	o,2 ml	o,2o2
5o	1,8 ml	o,9o ml	o,2 ml	o,222
55	1,8 ml	o,81 ml	o,2 ml	o,247
6o	1,8 ml	o,72 ml	o,2 ml	o,277
65	1,8 ml	o,63 ml	o,2 ml	o,317
7o	1,8 ml	o,54 ml	o,2 ml	o,37o
75	1,8 ml	o,45 ml	o,2 ml	o,444

Tab. 1: Einfluß des Hämatokrit auf das Citrat-Plasma-Verhältnis

Berücksichtigt man jedoch den Hämatokrit nach der Formel $V(1oo-H) = S(64o-H)$ (68, 112), wobei V das Gesamtvolumen der Probe, S die Natriumcitratmenge und H den aktuellen Hämatokrit darstellen, so ergibt sich ein konstanter Citrat-Plasma-Quotient von 18,5. Dies entspricht einem Verdünnungsverhältnis, wie man es bei einem Hämatokrit von 4o% vorfindet.

Zur Beantwortung der Frage, ob zwischen der Plasmaprobe ohne Berücksichtigung des Hämatokrit (Gruppe I) und der Plasmaprobe mit modifizierter Natriumcitratzugabe (Gruppe II) in den einzelnen Gerinnungsuntersuchungen ein signifikanter Unterschied vorliegt, wurde der Student-t-Test für gepaarte Werte angewandt. Die Grundgesamtheiten der einzelnen Gerinnungsuntersuchungen waren annähernd normal verteilt. Die zu vergleichenden Proben entstammten vom gleichen Patienten, wurden bei der

gleichen Blutentnahme gewonnen und unterschieden sich nur in einem Parameter, nämlich der Natriumcitratbeimengung. Untersucht wurden: 1) Thromboplastinzeit nach Quick, 2) Partielle Thromboplastinzeit, 3) Thrombinzeit, 4) Faktor I, 5) Faktor II, 6) Faktor V, 7) Faktor VII. Die Blutabnahmen erfolgten an 25 Kindern mit einem Hämatokrit zwischen 5o% und 75%. Die Plasmaproben wurden meist sofort für die Gerinnungstests verbraucht, einige jedoch auch bei $-24^{o}C$ eingefroren und erst später bestimmt.

Da von den Patienten mehrere verschiedene Meßwerte vorliegen, die auch gegenseitig voneinander abhängig sein können, wurde zunächst die Frage untersucht, ob sich die Meßmethoden generell voneinander unterscheiden. Ein adäquates statistisches Verfahren ist der multivariate Hotelling's T^2-Test für verbundene Stichproben. Dieser Test ist zunächst anzuwenden, da eine Vielzahl einzelner verbundener t-Tests möglicherweise wegen der Adjustierung des α-Niveaus zu keinem Ergebnis geführt hätte.

Dieser multivariate Vergleich führt zu einem p-Wert von $< 0{,}001$. Daraus kann auf einen erheblichen Unterschied zwischen beiden Meßmethoden geschlossen werden. Es wurde dann mit dem verbundenen t-Test untersucht, für welche Variablen sich im einzelnen Unterschiede ergeben. In Tabelle 2 sind die entsprechenden p-Werte aufgeführt. Es zeigt sich, daß für Faktor VII kein signifikanter Unterschied vorliegt.

	Hämatokrit nein $\bar{x} \pm SD$	Hämatokrit ja $\bar{x} \pm SD$	p
Partielle Thromboplastinzeit	43,4 ± 5,8 sec	38,5 ± 4,7 sec	o,oooo1
Thromboplastinzeit nach Quick	65,4 ± 16,7%	71,6 ± 14,2%	o,o25
Plasmathrombinzeit	14,7 ± 2,3 sec	12,6 ± 1,6 sec	o,oooo1
Faktor I	229,7 ± 81,2 mg%	266,6 ± 76,5 mg%	o,oo9
Faktor II	78,6 ± 17,6%	84,1 ± 16,3%	o,oo1
Faktor V	77,o ± 22,o%	83,1 ± 15,7%	o,oo5
Faktor VII	64,2 ± 2o,7%	63,9 ± 2o,o%	o.o96

Tab. 2: Einfluß des Citrat-Plasma-Verhältnisses auf die Blutgerinnungsuntersuchungen

Da die Thromboplastinzeit nach Quick einer der am häufigsten angewendeten Tests ist, ist es besonders wichtig zu untersuchen, ob hier eine Abhängigkeit zum Hämatokrit besteht.

Für den in der Routine unkorrigiert durchgeführten Test ergibt sich eine signifikante Korrelation zum Hämatokrit (siehe Tabelle 3). Die Regressionsgrade (siehe Abbildung 1) ist gegeben durch

$$Y = 181{,}625 - 1{,}91 \cdot X \quad [1]$$

wobei Y = Thromboplastinzeit n. Quick (%)
X = Hämatokrit (%)

Mit wachsendem Hämatokrit nimmt die Thromboplastinzeit nach Quick (%) ab. Wie eingangs geschildert, fällt das Plasmavolumen und mit ihm die Konzentration der gerinnungsaktiven Substanzen mit prozentualem Anstieg des korpuskulären Volumens. Die Gerinnungszeiten werden länger und die Thromboplastinzeit in Prozent fällt ab. Dadurch entsteht die negative Regression dieser Korrelation. Das folgende Rechenbeispiel zeigt den starken Einfluß des Hämatokrit auf die Thromboplastinzeit in Prozent:

Hkt = 4o% : 181,625 - (1,91 · 4o) = 1o5,2% Thromboplastinzeit

Hkt = 8o% : 181,625 - (1,91 · 8o) = 28,8% Thromboplastinzeit

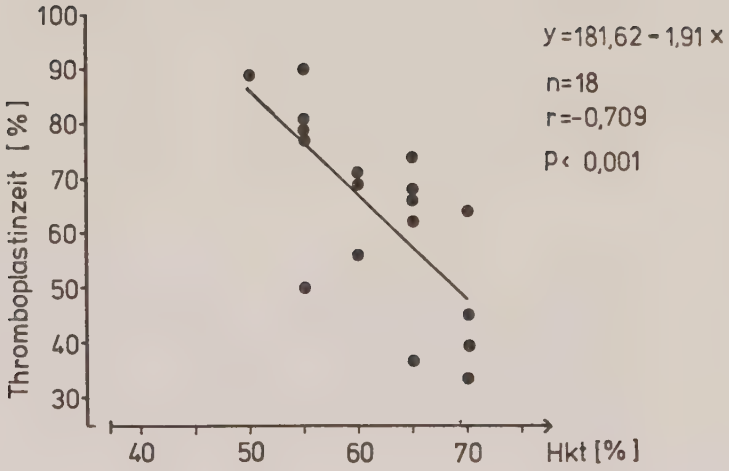


Abb. 1: Quick-Wert in Abhängigkeit vom Hämatokrit

	n	r	p
unkorrigierte Quick-Werte: Hämatokrit	18	-0,709	< 0,001
korrigierte Quick-Werte: Hämatokrit	23	0,044	-

Tab. 3: Korrelation von unkorrigiertem und korrigiertem Quick-Wert mit dem Hämatokrit

Diskussion

1) Formel [1] hat keine Allgemeingültigkeit, da erstens die Probandenzahl zu gering ist und zweitens einige dieser Probanden durch ihre Grundkrankheit eine gestörte Hämostase besaßen.

2) Zur praktischen Anwendung: für die Routine ist die Hämatokritberücksichtigung während der Blutabnahme aufwendig und wohl im eiligen Klinikbetrieb nur schwer durchführbar. Daher bietet es sich an, die Thromboplastinzeit nachträglich mit einem Korrekturfaktor zu multiplizieren. Es bleibt einer nachfolgenden Untersuchung vorbehalten, einen allgemeingültigen Korrekturwert zu ermitteln. Mit Hilfe von Standardplasma könnte man artifiziell durch Zugabe von Erythrocyten den Hämatokrit variieren und die verschiedenen Thromboplastinzeiten für die unterschiedlichen Hämatokritwerte bestimmen.

3.1.2. Fibrinogen-Halbwertzeit-Messung an einem Normalkollektiv von drei Erwachsenen.

Durch die Jodierung kann unter Umständen die biologische Halbwertzeit des markierten Fibrinogens beeinflußt werden. Die gemessenen Werte wären dann kein Spiegel mehr der physiologischen Verhältnisse. Deshalb wurde eine Fibrinogen-Halbwertzeit-Bestimmmung an einem Normalkollektiv durchgeführt. Gleichzeitig wurde damit geprüft, ob die in der Literatur beschriebene normale Halbwertzeit von 84 bis 12o Stunden reproduziert werden konnte (14, 15, 91, 1o2, 11o).

Anamnestisch wiesen die drei Probanden keine Blutungsübel auf. Eine Gerinnungsstörung zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Bestimmung eines Gerinnungsstatus ausgeschlossen werden.

Proband	$t_{1/2}$	$x = C \cdot e^{-k_2 t}$	n	r
Nr.1	92,6 Std.	$x = 11o6,6 \cdot e^{-o,179t}$	8	o,98
Nr.2	96,5 Std.	$x = 2298,9 \cdot e^{-o,172t}$	7	o,99
Nr.3	1o6,2 Std.	$x = 1338,7 \cdot e^{-o,156t}$	5	o,99

Tab. 4: Fibrinogen-Halbwertzeit von 3 Normalpersonen

Die bei den Probanden ermittelten Fibrinogen-Halbwertzeiten (Tabelle 4) stimmten mit denen anderer Untersucher überein (Abbildung 4). Das Präparat konnte für die Untersuchung benutzt werden.

3.1.3. Aussagewertigkeit der im Plasma gemessenen Radioaktivität.

Um sicher zu sein, daß der gemessene Plasmaaktivitätsverlauf auch wirklich dem biologischen Fibrinogenkatabolismus entspricht, mußten einige Zusatzmessungen durchgeführt werden.

Die Fibrinogen-Halbwertzeitkurve ist direkt abhängig von der Menge des freien ^{125}Jod-Isotop im Plasma, das sich vom Fibrinogenmolekül gelöst hat, und der Konstanz der Menge des markierten Fibrinogens, das an die Erythrocyten assoziiert ist. Deshalb wurde bei vier Patienten die übliche Plasmadoppelprobe zur Bestimmung der Fibrinogen-Halbwertzeit anschließend mit je o,1 ml Antithrombinreagenz der Firma Hoffmann-La Roche versetzt. Das Reagenz war zuvor in zwei Milliliter destilliertem Wasser aufgelöst worden und besaß dann eine Aktivität von o,8 I.N.H. Das Antithrombinreagenz wirkte zehn Minuten auf das Plasma ein. Danach wurde das inzwischen ausgebildete Gerinnsel mit einem Plastikstab herausgenommen. Die durchschnittliche Aktivität im Serum

lag zwischen 1o,2% und 13,3% der Plasmaaktivität (Tabelle 6). Collen et al. gaben in ihrer Studie 1972 (14) Serumaktivitäten von 1o% bis 2o% an. Während der sieben bis zehn Tage dauernden Untersuchungszeit stieg die Serumaktivität nicht an. Die enzymatische Abspaltung des ^{125}Jod vom Fibrinogenmolekül fiel somit quantitativ nicht ins Gewicht und die Fibrinogen-Halbwertzeit blieb dadurch unbeeinflußt.

Bei vier Personen wurde verglichen zwischen der Halbwertzeit, die aus Plasmafibrinogen ermittelt wurde und der Halbwertzeit, die das Fibringerinnsel ergab (Tabelle 5). Es zeigte sich ein Unterschied von maximal 7% und minimal o,8%. Diese Differenz liegt im Bereich klinisch-chemischer Wiederholungsbestimmungen.

Fall	$t_{1/2}$ für Plasma-Fibrinogen	$t_{1/2}$ für Fibrin-Gerinnsel	Differenz
Proband Nr.4	79,13 Std.	84,3o Std.	+ 6,5%
Nr.6	72,o Std.	77,o Std.	+ 6,9%
Nr.7	87,12 Std.	86,25 Std.	- 1,o%
Nr.1o	82,8o Std.	82,14 Std.	- o,8%

Tab. 5: Vergleich der Halbwertzeiten aus Plasmafibrinogen und Fibringerinnsel

Zusätzlich wurden bei sieben Personen die an die Erythrocyten gebundene Aktivität während der gesamten Untersuchungszeit gemessen. Die Impulsraten des Erythrocytenkonzentrates und des abgeheberten Plasmas wurden je über zwei Minuten registriert. Auf diese Weise erhielt man den prozentual an den Erythrocyten gebundenen Aktivitätsanteil.

Fall	Hkt	Erythrocyten-aktivität	Serum-aktivität
Pro-band Nr. 2	43%	6,7%	
Nr.15	49%	7,4%	1o,2%
Nr. 2	51%	9,1%	13,3%
Nr.16	56%	12,3%	
Nr.1o	56%	8,1%	12,6%
Nr. 7	6o%	11,o%	12,9%
Nr. 6	67%	13,6%	

Tab. 6: Radioaktivität der Erythrocyten und des Serums in Prozent der Plasmaaktivität

Der Aktivitätsanteil stieg mit der Höhe des Hämatokrit. Von 6,7% bei einem Hämatokrit von 43% bis auf 13,6% bei einem Hämatokrit von 67% (Tabelle 6, Abbildung 2)

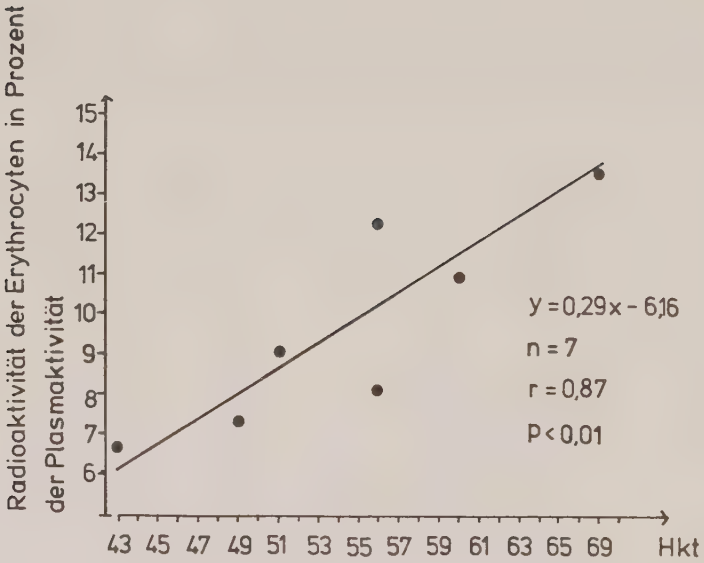


Abb. 2: Radioaktivität der Erythrocyten in Abhängigkeit vom Hämatokrit

3.2. Statistische Untersuchungen

3.2.1. Qualitätskontrollen

3.2.1.1. Der persönliche Pipettierfehler

Methode:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum x^2 - n\bar{x}^2}{n-1}} \quad ; \quad VK = \frac{S \times 100}{\bar{x}}$$

Das Plasma jeder Blutprobe reichte für sechs Pipettierungen zu je o,1 ml. Alle sechs Proben wurden jeweils viermal mit dem Szintillationszähler über fünf Minuten gemessen. Aus diesen vier Messungen wurde der Mittelwert für die einzelne Plasmaprobe ermittelt. Auf diese Weise wurde der Meßfehler des Gerätes eingeschränkt. Aus den so erhaltenen sechs Werten für eine Blutabnahme wurde dann der Pipettierfehler bestimmt.

Probe	SD	VK	n
4-Std-Wert	38,8 cpm	1,74 %	6
8-Std-Wert	59,o cpm	3,27 %	6
24-Std-Wert	7o,o cpm	5,5 %	6
2-Tage-Wert	41,4 cpm	4,9 %	6
4-Tage-Wert	21,1 cpm	4,1 %	6
5-Tage-Wert	13,8 cpm	3,o %	6
6-Tage-Wert	15,4 cpm	4,73 %	6
7-Tage-Wert	6,8 cpm	2,56 %	6
8-Tage-Wert	6,2 cpm	2,7 %	6
9-Tage-Wert	7,9 cpm	4,46 %	6
11-Tage-Wert	9,3 cpm	6,6 %	6

$$\bar{x}_{VK} = \frac{VK}{n} = 3{,}96\ \%$$

cpm = Zerfälle pro Minute

3.2.1.2. Methodischer Fehler des Szintillationszählers

Ein und die selbe Plasmaprobe wurde durch den Szintillationszähler sechsmal über fünf Minuten gemessen. Die absolute Zahl der Zerfälle pro Zeiteinheit nimmt gegen Ende der Untersuchung ab und ein methodischer Fehler wirkt sich hier stärker aus als zu Beginn der Untersuchung. Deshalb wurde einmal die Fehlerbreite mit einer 3o-Minuten-Plasmaprobe und einmal mit einer 8-Tage-Plasma-Probe durchgeführt.

	$\bar{x}$	SD	VK	n
3o-Minuten-Plasmaprobe	2228,77 cpm	17,22 cpm	o,77%	6
8-Tage-Plasmaprobe	2o7,63 cpm	6,58 cpm	3,17%	6

Tab. 8

3.2.1.3. Methodischer Fehler der M-Partigenplatten

für die Gerinnungsproteine Fibrinogen
Plasminogen
Antithrombin-III
α-1-Antitrypsin
α-2-Makroglobulin

Es wurde neun- beziehungsweise zehnmal dieselbe Plasmaprobe auf derselben M-Partigenplatte bestimmt.

	$\bar{x}$	SD	VK	n
Fibrinogen (Charge 3487)	313 mg%	6 mg%	1,92 %	9
Plasminogen (Charge 3512)	1o,83 mg%	o,61 mg%	5,6 %	9
α-2-Makroglobulin (Charge 3432)	32o,7 mg%	4,o mg%	1,25 %	9
Antithrombin-III (Charge 3358)	31,74 mg%	o,44 mg%	1,39 %	1o
α-1-Antitrypsin (Charge o5o3)	189,8 mg%	5,98 mg%	3,15 %	1o

Tab. 9

3.3. Hauptuntersuchungen

3.3.1. Tabellarische Wiedergabe aller Laborwerte und klinischer Meßdaten

Fall	Diagnosen	Jahre	Gewicht	Perzentile	Länge	Perzentile	Leber	Milz
1	I	1;8	9 kg	< 3.P.	79 cm	1o.P.	1 cm	ø
2	I	1;1o	11 kg	3.P.	87 cm	25.P.	ø	ø
3	I	1;4	8,7 kg	< 1o.P.	75 cm	1o.P.	1-2 cm	ø
4	I	1;1o	7,5 kg	≪ 3.P.	72 cm	≪ 3.P.	2 cm	ø
5	I	1o;o	25 kg	3.P.	125 cm	25.P.	3,5 cm	anstoßend
6	IIa	7;o	21,9 kg	25.P.	124 cm	5o.P.	ø	ø
7	IIa	3;o	11,4 kg	< 3.P.	92 cm	3.P.	1 cm	ø
8	IIa	1;1	7,8 kg	3.P.	71 cm	3.P.	4 cm	1 cm
9	IIa	1;8	8,7 kg	< 3.P.	79 cm	3.P.	2 cm	ø
1o	IIa	5;1	13,1 kg	≪ 3.P.	1o4 cm	3.P.	3 cm	ø
11	IIa	11;3	22 kg	≪ 3.P.	132 cm	< 3.P.	ø	ø
12	IIb	4;6	14,4 kg	< 3.P.	1o1 cm	3.P.	3,5 cm	ø
13	IIb	5;5	18,5 kg	< 5o.P.	1o4 cm	3.P.	ø	ø
14	IIb	o;9	6,4 kg	< 3.P.	65 cm	3.P.	3-4 cm	ø
15	IIb	1;2	1o,2 kg	5o.P.	8o cm	9o.P.	1,5 cm	ø
16	IIc	1;3	7,8 kg	≪ 3.P.	77 cm	3.P.	2 cm	ø
17	IId	1;o	6,9 kg	< 3.P.	7o cm	3.P.	2 cm	ø

Tab. 1o

Fall	Hb (g%)	Hb_E (pg)	Hkt (%)	Ery (mio)	MCV (μ^3)	Thrombo-cyten (in tsd)	Leuco-cyten (in tsd)
1	21,7	23,3	7o	9,3	71	26	3,3
2	18,3	28,2	52	6,5	87	144	7,2
3	2o,o	25,o	56	7,9	72	161	8,o
4	19,o	25,3	66	7,o	76	98	6,7
5	21,1	21,3	69	9,9	67	1oo	5,6
6	23,4	3o,4	67	7,7	9o	1oo	7,o
7	22,8	32,6	6o	7,o	84	123	8,6
8	21,2	26,8	64	7,4	78	167	6,4
9	2o,2	23,8	61	8,5	72	24o	7,6
1o	18.8	29,8	56	6,3	87	247	11,8
11	23,6	25,4	71	9,6	75	8o	7,5
12	2o.9	28.6	59	7,3	83	22o	9,7
13	2o,4	26,5	64	7,7	78	15o	7,3
14	17,3	23,4	6o	7,o	76	98	6,7
15	18,4	28,3	49	6,5	73	2o4	9,6
16	19,3	28,o	56	6,9	79	138	9,8
17	19,1	27,7	61	6,9	83	197	8,7

Tab. 11

Blutgasanalysen

Die mit ⊠ - Sternchen versehenen Sauerstoffsättigungswerte sind aus Kapillarblut bestimmt worden, die übrigen aortal während der Herzkatheteruntersuchung.

Fall	O_2-Sä (%)	pO_2 (mmHg)	pCO_2 (mmHg)	StBc ($\frac{mäq}{l}$)	pH	BE ($\frac{mäq}{l}$)
1	68,4 ⊠	40,4	43,2	20,0	7,3	-6,0
2	75,0	39,5	31,3	18,1	7,38	-5,3
3	61,0	22,8	34,9	18,8	7,35	-5,3
4	60,0	26,0	42,0	21,5	7,31	-6,7
5	71,8 ⊠	42,5	38,2	18,5	7,29	-7,6
6	77,0	35,5	39,4	22,7	7,38	-1,8
7	73,5	38,6	42,7	24,5	7,37	-1,0
8	79,2 ⊠	45,1	34,8	20,4	7,37	-3,8
9	72,0 ⊠	34,5	33,8	17,7	7,34	-6,9
10	86,0	42,8	38,0	20,9	7,35	-4,1
11	76,0	34,7	41,5	24,3	7,37	-6,5
12	72,0	-	31,5	20,5	7,38	-5,0
13	73,0	43,5	38,5	20,6	7,34	-4,6
14	85,0	24,0	39,4	21,0	7,34	-4,8
15	68,0	40,1	40,5	23,8	7,38	-0,9
16	76,0	57,6	31,4	16,7	7,33	-4,0
17	80,0	36,2	36,2	20,3	7,36	-4,2

Tab. 12

Enzyme

Fall	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	LDH (U/l)
1	17	4	457
2	13	5	243
3	17	8	275
4	32	-	57o
5	15	1o	399
6	13	8	247
7	15	5	275
8	31	-	23o
9	21	9	329
1o	14	5	264
11	11	11	-
12	14	7	263
13	15	18	335
14	14	1o	-
15	18	13	293
16	13	5	3o4
17	34	34	314

Tab. 13

Gerinnungsuntersuchungen

⊠ Verdünnung nicht an den Hkt angeglichen

Fall	Quick (%)	PTT (sek)	AT-II (sek)	F. I (mg%)	F. II (%)	F. V (%)	F. VII (%)	FSP (µg/ml)	BZ (min)
1	–	30,5	12,3	250	100	96	77	∿ 10	6,5
2	70	35,2	12,2	280	79	63	52	∿ 10	4,0
3	86	38,9	10,5	360	70	80	49	∿ 10	3,0
4	86	37,0	12,3	305	90	100	37	≫ 10	7,5
5	63	36,5	11,8	400	100	100	100	< 10	3,5
6	84	41,5	11,5	190	83	67	64	∿ 10	4,33
7	55	40,7	13,6	188	61	60	55	∿ 10	2,33
8	90	38,4	11,0	260	100	95	91	∿ 10	4,25
9	63	32,4	13,0	170	54	65	36	< 10	2,0
10	55	43,8	12,3	300	74	64	60	∿ 10	5,0
11	66	45,3	11,8	380	86	84	74	< 10	3,5
12 ⊠	–	39,1	11,6	245	100	69	53	> 10	2,66
13	79	36,3	11,9	275	100	100	82	> 10	2,5
14 ⊠	54	47,3	17,4	205	93	100	40,5	< 10	3,5
15 ⊠	–	40,5	14,8	200	85	78	48	< 10	1,5
16 ⊠	59	39,2	13,9	160	55	91	92	∿ 10	4,5
17	93	31,1	12,7	365	100	100	70	> 10	2,0

Tab. 14

Gerinnungsproteine

(radiale Immundiffusion)

Fall	Fibrinogen (mg%)	Plasminogen (mg%)	Antithrombin-III (mg%)	α-1-Antitrypsin (mg%)	α-2-Makroglobulin (mg%)
1	298	12	24	343	442
2	318	11,5	24,3	540	360
3	280	10,4	57	198	434
4	412	12,6	23,6	309	430
5	532	13,3	33	246	320
6	120	-	25,8	400	320
7	192	4,9	24,8	130	400
8	304	9,8	30	240	320
9	246	10,7	20,4	280	440
10	414	16,8	31	220	420
11	414	9,6	22	287	296
12	222	8,3	19,4	385	380
13	292	10,4	43,8	235	464
14	286	9,3	25	256	424
15	-	-	-	-	-
16	176	10,5	30,2	160	387
17	328	12,1	36,4	250	550

Tab. 15

Thrombelastogramm

Fall	r-Zeit (min)	K_1-Zeit (min)	k_2-Zeit (min)	max. Amplitude (mm)
1	12,5	37,5	18,5	22
2	6,33	5,5	34,5	49
3	5,5	5,25	13	34
4	7	1o,5	39,5	34
5	8	8,5	35,5	24
6	6,5	8	3o	38
7	3,5	7,5	2o	38
8	9	5,75	23	41
9	6,5	6	25,5	38
1o	7,5	6,5	18,5	36
11	7,75	9	41	36
12	8	7,5	15,5	34
13	6	6	29,5	42
14	3,5	4,5	47	51
15	6	5,25	25,5	44
16	9,25	6	21,5	31
17	6	5	37,5	49

Tab. 16

Zusammenfassend ergaben die Gerinnungsuntersuchungen folgende Ergebnisse:

Quick-Wert	: 7 x erniedrigt
Partielle Thromboplastinzeit	: 1 x verkürzt
Plasmathrombinzeit	: 4 x verkürzt, 2 x verlängert
Faktor I	: unauffällig
Faktor II	: 2 x erniedrigt
Faktor V	: 6 x erniedrigt
Faktor VII	: 12 x erniedrigt
Fibrinspaltprodukte	: 4 x vermehrt

Thrombelastogramm:

r-Zeit	: 2 x verkürzt, 5 x verlängert
k_1-Zeit	: 6 x verlängert
k_2-Zeit	: 8 x verkürzt, 4 x verlängert
Maximalamplitude	: 12 x verschnälert

Fibrinogen-Halbwertzeit

Fall	Zahl der Plasmaproben		$t_{1/2}$ (Std)	Korrelations-koeffizient
1	n = 6	$X = 3013{,}35 \cdot e^{-0{,}30t}$	55	r = 0,98
2	n = 7	$X = 1886{,}77 \cdot e^{-0{,}18t}$	92	r = 0,99
3	n = 7	$X = 1891{,}00 \cdot e^{-0{,}32t}$	51,6	r = 0,99
4	n = 6	$X = 1363{,}49 \cdot e^{-0{,}237t}$	69,8	r = 0,98
5	n = 5	$X = 2037{,}35 \cdot e^{-0{,}33t}$	48	r = 0,97
6	n = 6	$X = 1398{,}41 \cdot e^{-0{,}23t}$	72	r = 0,98
7	n = 7	$X = 1802{,}52 \cdot e^{-0{,}19t}$	87	r = 1,0
8	n = 7	$X = 3247{,}39 \cdot e^{-0{,}199t}$	84	r = 0,98
9	n = 7	$X = 2765{,}62 \cdot e^{-0{,}24t}$	70	r = 0,99
10	n = 7	$X = 871{,}62 \cdot e^{-0{,}20t}$	83	r = 0,99
11	n = 6	$X = 1366{,}59 \cdot e^{-0{,}292t}$	56,7	r = 0,98
12	n = 6	$X = 487{,}0 \cdot e^{-0{,}18t}$	91	r = 0,98
13	n = 5	$X = 629{,}07 \cdot e^{-0{,}30t}$	55	r = 0,97
14	n = 6	$X = 1175{,}99 \cdot e^{-0{,}192t}$	86,1	r = 0,95
15	n = 5	$X = 1927{,}95 \cdot e^{-0{,}226t}$	73	r = 0,99
16	n = 6	$X = 914{,}09 \cdot e^{-0{,}25t}$	66	r = 0,96
17	n = 6	$X = 798{,}49 \cdot e^{-0{,}18t}$	92	r = 0,99

Tab. 17

3.2.2. Berechnung der Fibrinogen-Halbwertzeit

Ab dem dritten Tag wird der Abfall der Radioaktivität im Plasma linear und läßt sich durch die Formel

$$X = C \cdot e^{-k_2 t}$$

charakterisieren. Hierbei gilt:

X = Aktivität zur Zeit t

C = Aktivität zur Zeit t = null

k_2= Eliminationskonstante.

Zur Bestimmung der Halbwertzeit $t_{50\%}$ setzt man für die Aktivität X die halbe Ausgangsaktivität, also: $\frac{C}{2}$

Daraus ergibt sich

$$\frac{C}{2} = C \cdot e^{-k_2 t_{50\%}}$$

Nach Division der Gleichung durch C erhält man

$$\frac{1}{2} = e^{-k_2 t_{50\%}}$$

Durch Logarithmieren ergibt sich weiter

$$\ln \frac{1}{2} = -k_2 t_{50\%}$$

Hieraus wird durch Umsetzen

$$-\ln \frac{1}{2} = k_2 t_{50\%}$$

Da $-\ln \frac{1}{2} = \ln 2$ ist, erhält man

$$\ln 2 = k_2 t_{50\%}$$

Durch Umformung ergibt sich

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_2}$$

Die Eliminationskonstante k_2 und die Halbwertzeit wurden mit dem Hewlett-Packard 981o A ermittelt. Die Eliminationskonstante verhält sich zur Halbwertzeit umgekehrt proportional. Die Halbwertzeit wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate mit dem oben genannten Gerät berechnet (Abbildung 3).

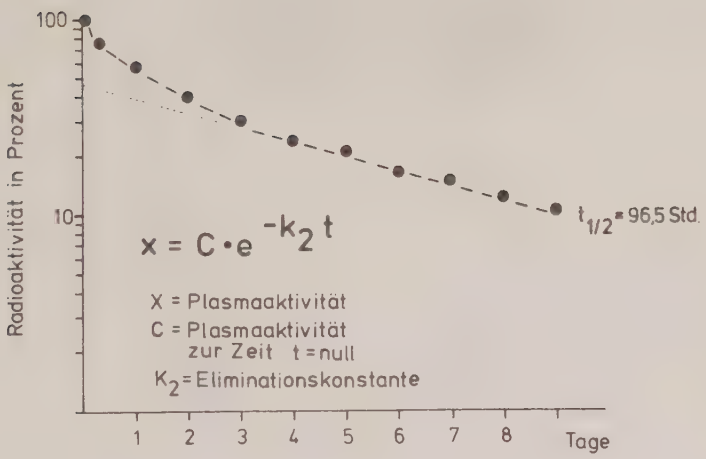


Abb. 3: Bestimmung der Fibrinogen-Halbwertzeit

3.3.3. Berechnung verschiedener Korrelationen und ihre Untersuchung auf Signifikanz

Vergleicht man die Fibrinogen-Halbwertzeiten des Normalkollektivs mit denen der Patienten, so sieht man, daß der Mittelwert der Patientengruppe um 25,8 Stunden unter dem des Normalkollektivs liegt. Speziell weisen von den siebzehn Patienten zehn eine unter die Norm verkürzte Fibrinogen-Halbwertzeit auf (Abbildung 4).

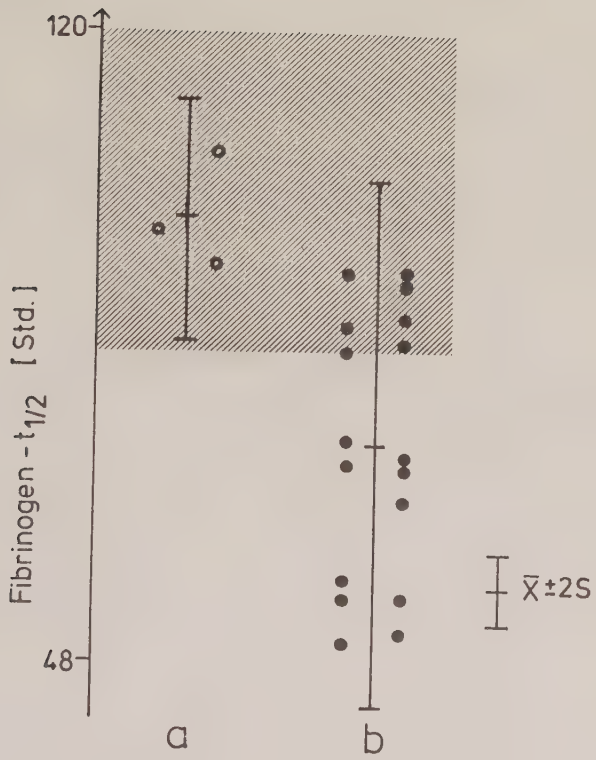


Abb. 4: Fibrinogen-Halbwertzeit bei Normalpersonen (a ; n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (b ; n = 17).
Der schraffierte Bezirk gibt den Normbereich aus der Literatur an (14, 15, 1o2, 11o).

Die Korrelation der Fibrinogen-Halbwertzeit mit klinischen oder Laborparametern zeigt:

3.3.3.1. Nicht signifikante Korrelationen

Korrelation der Fibrinogen-Halbwertzeit mit den einzelnen Gerinnungsuntersuchungen und Gerinnungsproteinen:

$t_{1/2}$: Thromboplastinzeit nach Quick	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Partielle Thromboplastinzeit	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Thrombinzeit	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Fibrinogen	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Prothrombin	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Accelerin	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Convertin	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Plasminogen	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Antithrombin-III	nicht signifikant
$t_{1/2}$: alpha-1-Antitrypsin	nicht signifikant
$t_{1/2}$: alpha-2-Makroglobulin	nicht signifikant
$t_{1/2}$: r-Zeit des Thrombelastogramms	nicht signifikant

Korrelation der Fibrinogen-Halbwertzeit mit Enzymen und der Lebergröße:

$t_{1/2}$: Serumglutamatoxal-acetattransaminase	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Serumglutamatpyro-vattransaminase	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Lactatdehydrogenase	nicht signifikant
$t_{1/2}$: Lebergröße	nicht signifikant

Korrelation der Fibrinogen-Konzentration und der Thrombocytenzahl mit Werten des Thrombelastogramms:

Fibrinogen-Konzentration : r-Zeit	nicht signifikant
Fibrinogen-Konzentration : Maximalamplitude	nicht signifikant
Thrombocytenzahl : Maximalamplitude	nicht signifikant

Korrelation der Thrombocytenzahl mit dem negativen Basenüberschuß:

Thrombocytenzahl : Basen-überschuß	nicht signifikant

3.2.3.2. Signifikante Korrelationen

Korrelationen der Fibrinogen-Halbwertzeit mit Blutbildwerten:

	n	r	m	p
$t_{1/2}$: Erythrocytenzahl	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: Hämatokrit	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: Hämoglobin	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: Thrombocytenzahl	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: mittleres korpuskuläres Volumen	2o	o,74	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: mittleres korpuskuläres Hämoglobin	2o	[illegible]	[illegible]	[illegible]

(siehe Abbildungen 5-1o)

Korrelation der Fibrinogen-Halbwertzeit mit Blutgas- und Säure-Base-Werten:

	n	r	m	p
$t_{1/2}$: Sauerstoffsättigung	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$t_{1/2}$: negativer Basenüberschuß	2o	o,63	o,1	< o,o1

(siehe Abbildungen 11-12)

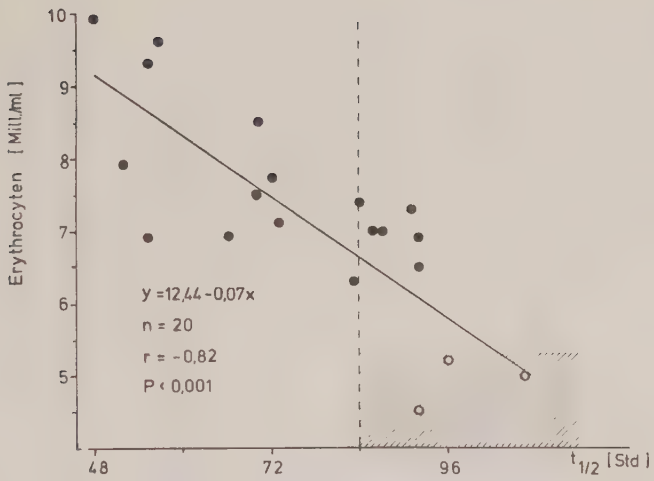


Abb. 5: Fibrinogen-Halbwertzeit und Erythrocytenzahl bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

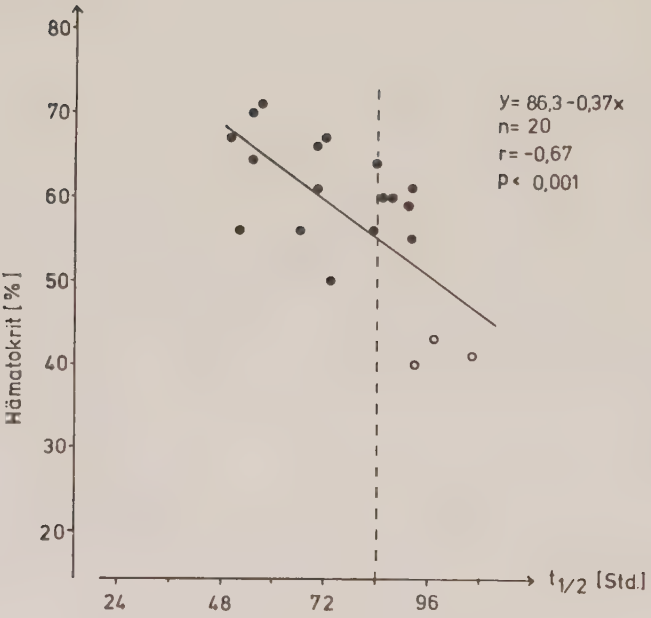


Abb. 6: Fibrinogen-Halbwertzeit und Hämatokrit bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

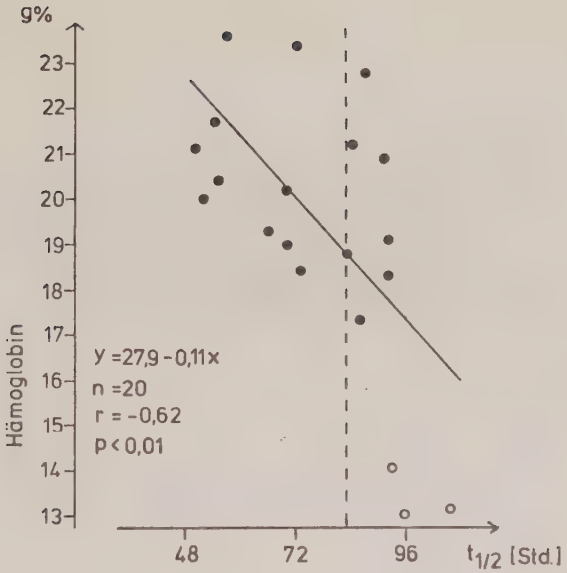


Abb. 7: Fibrinogen-Halbwertzeit und Hämoglobinkonzentration bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

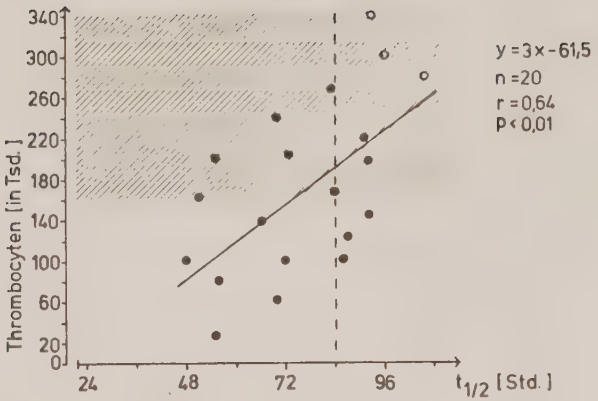


Abb. 8: Fibrinogen-Halbwertzeit und Thrombocytenzahl bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

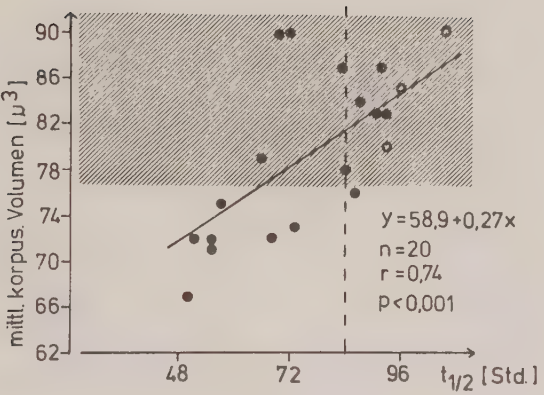


Abb. 9: Fibrinogen-Halbwertzeit und mittleres korpuskuläres Volumen des Einzelerythrocyten bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

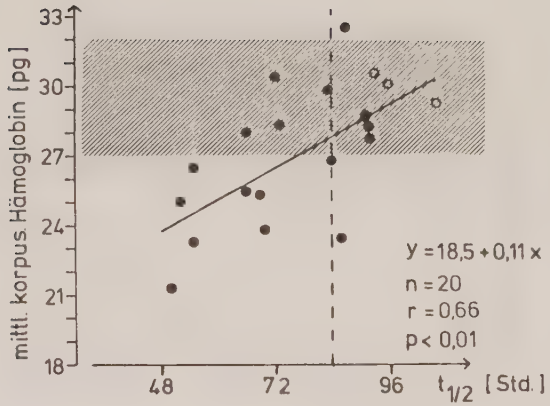


Abb. 1o: Fibrinogen-Halbwertzeit und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrocyten bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

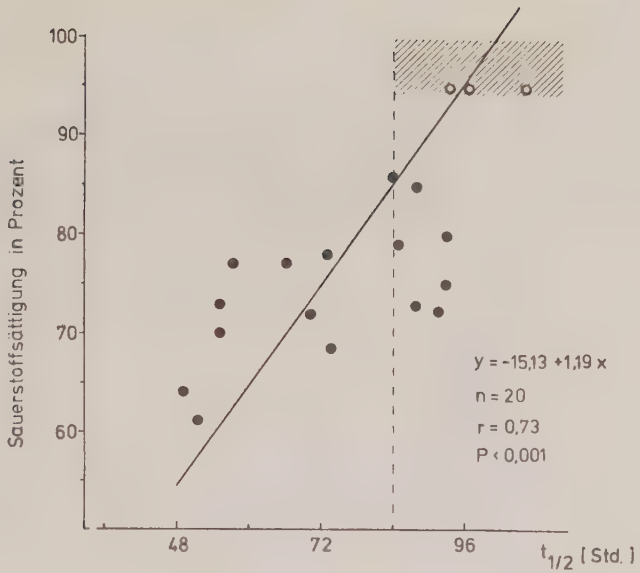


Abb. 11: Fibrinogen-Halbwertzeit und Sauerstoffsättigung bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

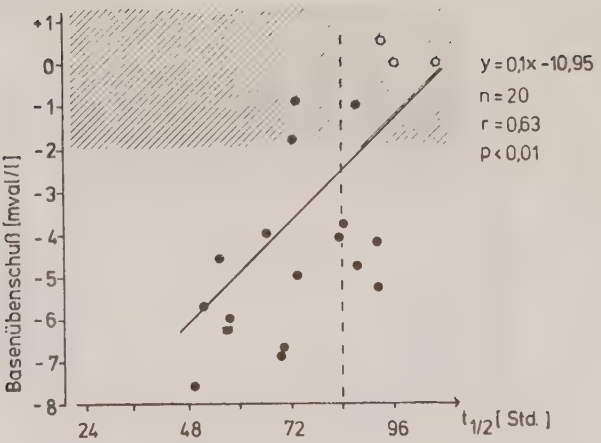


Abb. 12: Fibrinogen-Halbwertzeit und Basenüberschuß bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

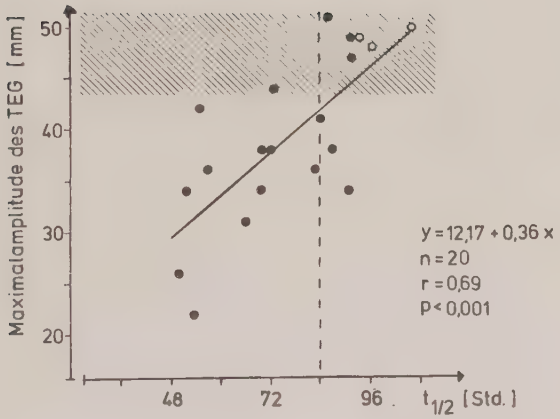


Abb. 13: Fibrinogen-Halbwertzeit und Maximalamplitude bei Normalpersonen (n = 3) und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler (n = 17)

Korrelation der Fibrinogen-Halbwertzeit mit der Maximalamplitude des Thrombelastogramms (Abbildung 13)

	n	r	m	p
$t_{1/2}$: Maximalamplitude	2o	o,69	o,36	< o,oo1

Die Fibrinogen-Halbwertzeiten werden umso kürzer, je höher die Erythrocytenzahl beziehungsweise der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration, je niedriger die Thrombocytenzahl, je ausgeprägter die aortale Sauerstoffuntersättigung des Blutes und der negative Basenüberschuß und je schmaler die Maximalamplitude des Thrombelastogramms. Die Abhängigkeit der Halbwertzeit vom mittleren korpuskulären Volumen und vom mittleren korpuskulären Hämoglobin entsteht durch die sich parallel zur Polyglobulie entwickelnden Eisenmangelanämie (96). Aber auch die Thrombocytenzahlen zeigen eine Abhängigkeit von der Zahl der Erythrocyten. Enger ist diese Beziehung jedoch, wenn man statt der Erythrocyten den Hämatokrit nimmt.

	n	r	m	p
Thrombocyten : Hämatokrit	2o	-o,82	- 7,55	<o,oo1
Thrombocyten : Erythrocyten	2o	-o,74	-43,76	<o,oo1

Eine weiter signifikante Korrelation läßt sich zwischen der Erythrocytenzahl und dem negativen Basenüberschuß der Blutgasanalyse herstellen:

	n	r	m	p
Erythrocyten : Basenüberschuß	2o	o,82	1,3	<o,oo1

	$\bar{x}$	SD	2 SD	$\bar{x} \pm 2$ SD
Fibrinogen-$t_{1/2}$ n = 17 Patienten	72,6 Std = 3,o3 Tage	15,o7 Std	3o,14 Std	42,46 - 1o2,74 Std = 1,77 - 4,28 Tage
Fibrinogen-$t_{1/2}$ n = 3 Normalkollektiv	98,42 Std = 4,1 Tage	6,9 Std	13,8 Std	84,62 - 112,22 Std = 3,5 - 4,7 Tage
Erythrocyten n = 17 Patienten	7,61 Mio/ml	1,11 Mio/ml	2,22 Mio/ml	5,39 - 9,83 Mio/ml
Hämatokrit n = 17 Patienten	61,24 %	6,22 %	12,44 %	48,8 - 73,68 %
Mittleres korpuskuläres Volumen n = 17 Patienten	78,29 μ^3	6,49 μ^3	12,98 μ^3	65,31 - 91,27 μ^3
Sauerstoffsättigung n = 17 Patienten	73,8 %	7,o %	14,o %	59,8 - 87,8 %
Thrombocyten n = 17 Patienten	167,4 Tds/ml	26,86 Tsd/ml	53,7 Tsd/ml	113,69 - 221,13 Tsd/ml
Basenüberschuß n = 17 Patienten	-3,9 mval/l	2,47 mval/l	4,9 mval/l	(+)1,o - (-)8,4 mval/l

Tab. 18

Gerinnungsuntersuchungen der Patienten (mit berücksichtigtem Hämatokrit)

	$\bar{x}$	SD	2 SD	$\bar{x} \pm 2$ SD	n
Quick	71,6 %	14,2 %	28,4 %	43,2 - 1oo %	17
PTT	38,5 sec	4,7 sec	9,4 sec	29,1 - 47,9 sec	17
AT-II	12,6 sec	1,6 sec	3,2 sec	9,4 - 15,8 sec	17
Faktor I (Clauss)	266,6 mg%	76,5 mg%	153 mg%	113 - 419,6 mg%	17
Faktor II	84,1 %	16,3 %	32,6 %	51,5 - 116,7 %	17
Faktor V	83,1 %	15,7 %	31,4 %	51,7 - 114,5 %	17
Faktor VII	63,9 %	2o,o %	4o,o %	23,9 - 1o3,9 %	17
BZ	3,7 min	1,6 min	3,2 min	o,5 - 6,9 min	17

Tab. 19

Thrombelastographie

	$\bar{x}$	SD	$\bar{x} \pm$ SD	n
r - Zeit	6,92 min	2,18 min	4,74 - 9,1o min	17
K_1- Zeit	8,48 min	7,9o min	o,58 - 16,38 min	17
K_2- Zeit	26,97 min	9,83 min	17,14 - 36,8o min	17
ma	38,6 mm	7,4 mm	31,2 - 46,o mm	17

Tab. 2o

3.3.4. Statistische Berechnungen für die Gerinnungsproteine Fibrinogen, Plasminogen, Antithrombin-III, α-1-Antitrypsin und α-2-Makrogolubin des Normalkollektivs und der Patienten (bestimmt auf M-Partigenplatten nach Mancini).

3.3.4.1. Normalkollektiv

	n	$\bar{x}$	95%-VB von $\bar{x}$	$\bar{x} \pm 2$ SD
Fibrinogen	6o	289,37 mg%	289,37 ± 13,4 mg%	289,37 ± 1o6,o mg%
Plasminogen	6o	12,28 mg%	12,28 ± o,9 mg%	12,28 ± 7,o mg%
Antithrombin-III	6o	29,66 mg%	29,66 ± 1,4 mg%	29,66 ± 11,26 mg%
α-1-Antitrypsin	6o	27o,3 mg%	27o,3 ± 23,o6 mg%	27o,3 ± 182,54 mg%
α-2-Makroglobulin	6o	223,8 mg%	223,8 ± 14,o2 mg%	223,8 ± 111,8 mg%

Tab. 21 (siehe auch Abbildungen 14-18)

Vertrauensbereich des Mittelwertes = 95%-VB von annähernd normalverteilten Grundgesamteinheiten:

$$\bar{x} - 2\frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + 2\frac{s}{\sqrt{n}}$$

	$\bar{x}$	$\frac{s}{\sqrt{n}}$	n	95%-VB
Fibrinogen	289,37 mg%	13,4 mg%	60	289,37 $\pm$ 13,4 mg%
Plasminogen	12,28 mg%	0,9 mg%	60	12,28 $\pm$ 0,9 mg%
Antithrombin-III	29,66 mg%	1,4 mg%	60	29,66 $\pm$ 1,4 mg%
α-2-Makroglobulin	223,8 mg%	14,02 mg%	60	223,8 $\pm$ 14,02 mg%
α-1-Antitrypsin	270,3 mg%	23,06 mg%	60	270,3 $\pm$ 23,06 mg%

Tab. 22

Abb. 14

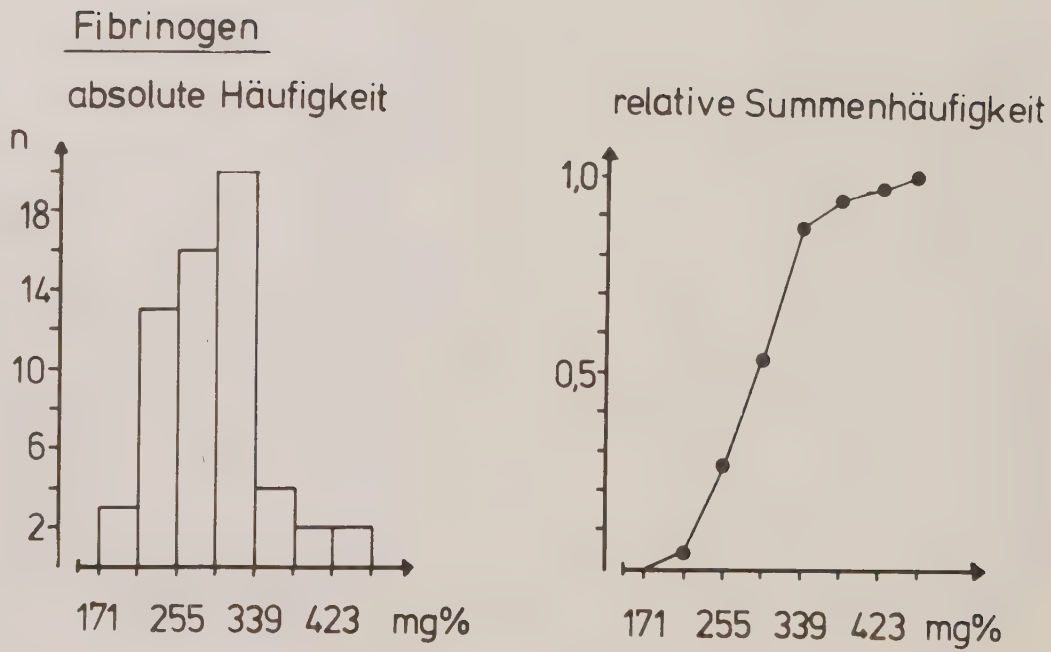

Fibrinogen
absolute Häufigkeit
n
18
14
10
6
2
171 255 339 423 mg%
relative Summenhäufigkeit
1,0
0,5
171 255 339 423 mg%

Abb. 15

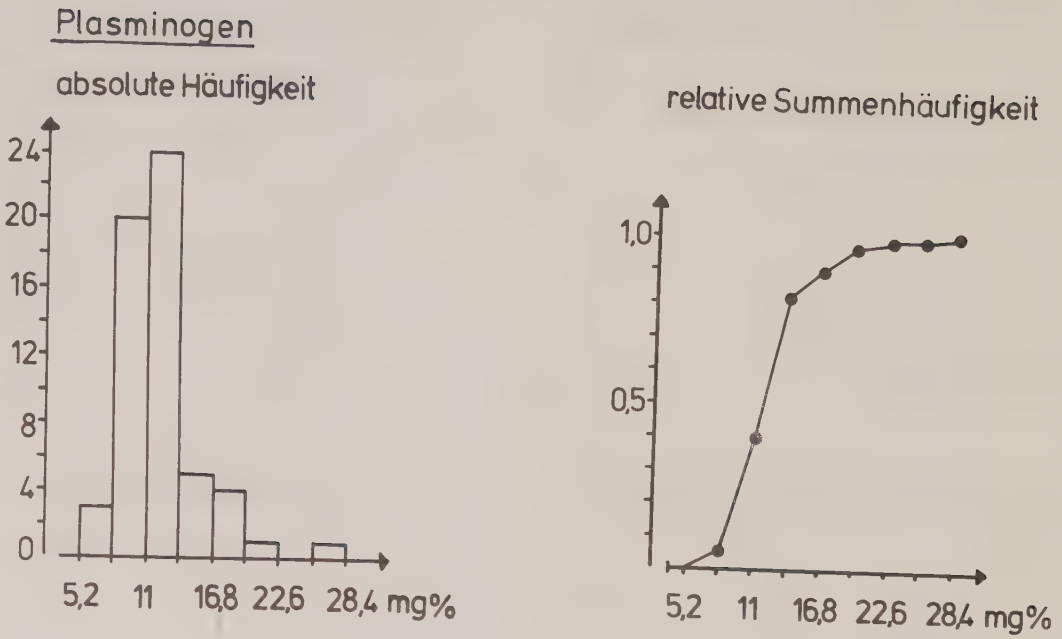

Plasminogen
absolute Häufigkeit
24
20
16
12
8
4
0
5,2
11
16,8
22,6
28,4 mg%
relative Summenhäufigkeit
1,0
0,5
5,2
11
16,8
22,6
28,4 mg%

Abb. 16

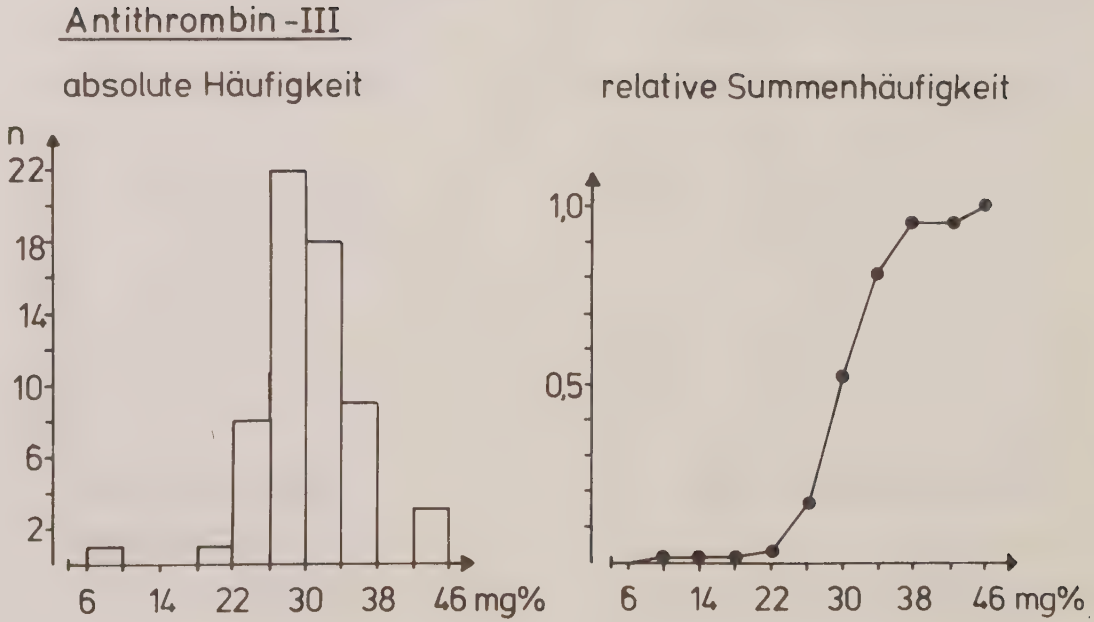

Antithrombin-III
absolute Häufigkeit
relative Summenhäufigkeit
n
22
18
14
10
6
2
6
14
22
30
38
46 mg%
1,0
0,5
6
14
22
30
38
46 mg%

Abb. 17

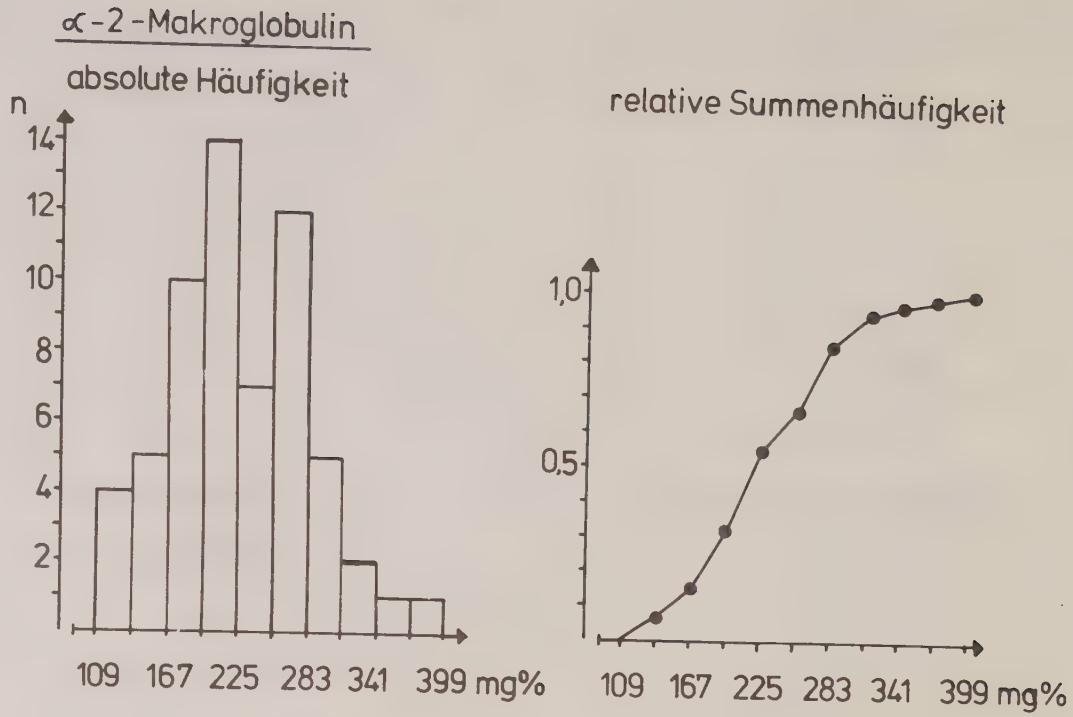
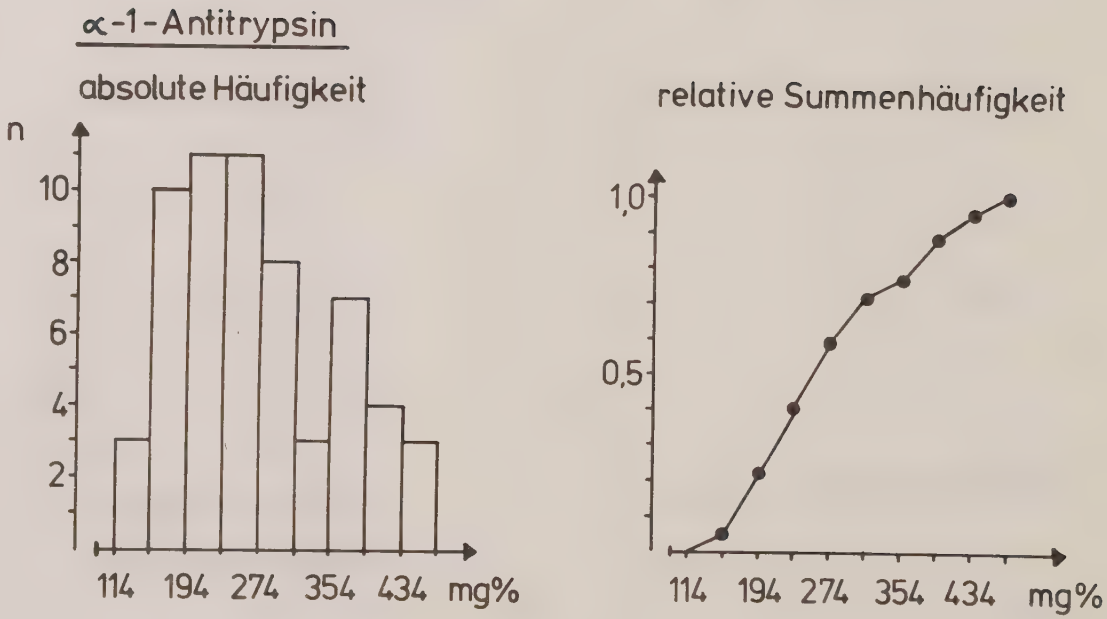

α-2-Makroglobulin
absolute Häufigkeit
n
14
12
10
8
6
4
2
109 167 225 283 341 399 mg%
relative Summenhäufigkeit
1,0
0,5
109 167 225 283 341 399 mg%

Abb. 18


α-1-Antitrypsin
absolute Häufigkeit
n
10
8
6
4
2
114 194 274 354 434 mg%
relative Summenhäufigkeit
1,0
0,5
114 194 274 354 434 mg%

3.3.4.2. Patienten

	n	$\bar{x}$	2 SD
Fibrinogen	16	3o2,1 mg%	2o8,2 mg%
Plasminogen	15	1o,8 mg%	5,2 mg%
Antithrombin-III	16	29,4 mg%	19,4 mg%
α-1-Antitrypsin	16	279,9 mg%	2o1,o mg%
α-2-Makroglobulin	16	399,2 mg%	131,8 mg%

Tab. 23

Der Vergleich dieser Proteinkonzentrationen zwischen dem Normalkollektiv und der Patientengruppe (Abbildungen 19-23) zeigt für die Mittelwerte, außer für alpha-2-Makroglobulin, keine wesentlichen Unterschiede. Für alpha-2-Makroglobulin liegt der Mittelwert der Patientengruppe erheblich über dem des Normalkollektivs. Es ließ sich eine signifikante Beziehung zwischen der Konzentration des alpha-2-Makroglobulins und dem Alter nachweisen ($r = o,58$; $n = 16$; $p < o,o5$). Für Plasminogen und alpha-1-Antitrypsin sind auch die Standardabweichungen beider Gruppen fast identisch. Die große Streuung für Fibrinogen und Antithrombin-III der Patientengruppe ist jedoch auffällig.

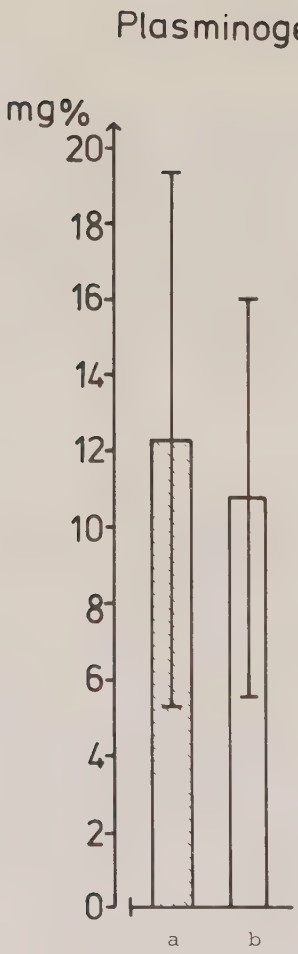


Abb. 19

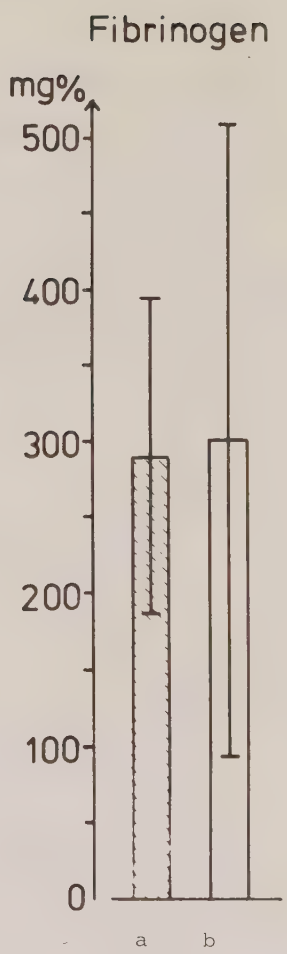


Abb. 2o

Die Abbildungen 19-23 geben den Mittelwert und die doppelte Standardabweichung der nach Mancini bestimmten Gerinnungsproteine an (a=Normalpersonen, n=6o; b=Patienten, n=17)

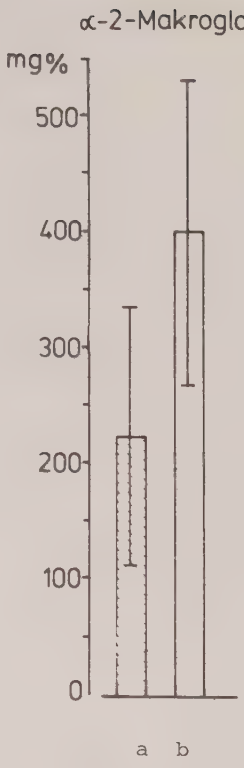


Abb. 21

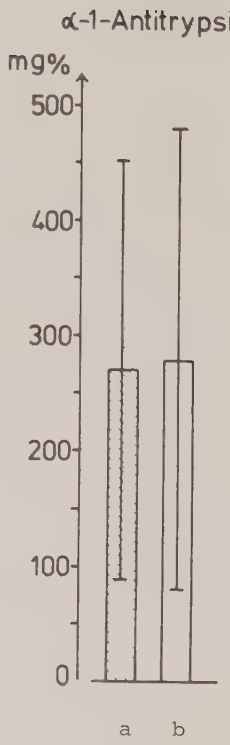


Abb. 22

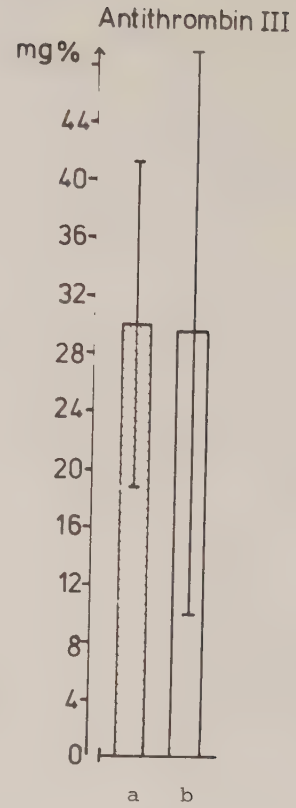


Abb. 23

In der Übersicht ergibt sich folgendes Bild:

	erhöht	erniedrigt	unauffällig
Fibrinogen	4 mal	2 mal	1o mal
Plasminogen	keinmal	1 mal	14 mal
Antithrombin-III	2 mal	keinmal	14 mal
α-1-Antitrypsin	1 mal	keinmal	15 mal
α-2-Makroglobulin	13 mal	keinmal	3 mal

Tab. 24

Diskussion

Die große Streubreite von Fibrinogen und Antithrombin-III läßt sich gut mit einem gesteigerten Umsatz infolge eines ablaufenden Gerinnungsprozesses erklären (4o, 41).

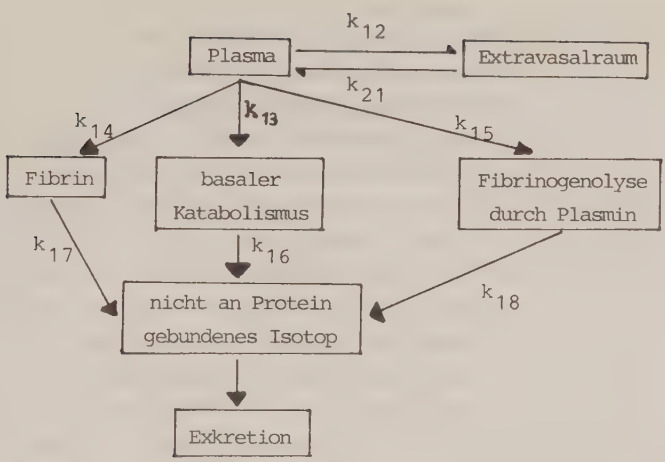
4. DISKUSSION

Nach Injektion des mit ^{125}Jod markierten Fibrinogens stellt sich zunächst ein Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ein. Dabei gehen zwei bis drei Zehntel (14, 1o5) der injizierten Substanz in den Extravasalraum über. Dieser Vorgang benötigt zwei bis drei Tage und zeigt sich in einem starken Abfall der über die Zeit gemessenen Plasmaaktivität. Nach Abschluß der Gleichgewichtseinstellung verläuft der weitere Abfall exponentiell. Je nachdem, wie lange der Jodierungsprozess des Präparates zurückliegt, können möglicherweise während der Lagerung Spaltprodukte in geringem Ausmaß entstehen (7), die im Organismus besonders schnell metabolisiert werden und in den ersten drei Tagen aus dem Plasma verschwinden. Bisweilen kann dieser Vorgang in Form einer kurzen dritten Exponentialkurve, die zwischen die beiden anderen obligatorischen Kurvenverläufe zwischengeschaltet ist, sichtbar werden. Anschließend entspricht das metabolische Verhalten des Präparates wieder dem des natürlichen Fibrinogens (7) und geht in den für die Halbwertzeitmessung interessanten letzten Kurvenverlauf über. Dieser Kurventeil stellt sich auf semilogarithmischem Papier als eine Gerade dar und wird durch die Formel

$$x = C \cdot e^{-k_2 t}$$

beschrieben. Sie wurde im Kapitel 5.2.2. näher erläutert. In dieser Situation ist der transkapilläre Efflux k_{12} gleich dem transkapillären Reflux k_{21}.

Die beiden Bewegungen heben sich somit gegenseitig auf. Der resultierende Kurvenabfall wird unter physiologischen Verhältnissen fast ausschließlich durch den basalen Katabolismus k_{13} bedingt. Wo dieser basale Katabolismus stattfindet, ist nicht sicher. Nach Collen et al. (14, 15) findet er wohl im Gefäßendothel während der transkapillären Passage statt, nach Regoeczi (91) hingegen in Zellen des perivasculären Gewebes.



Schema der Kompartimente für den Metabolismus des iodierten Fibrinogens im Menschen. Nach Collen et al. (14).

Bei zehn Patienten fand sich in dieser Studie eine unter die Norm verkürzte Fibrinogen-Halbwertzeit. Grundsätzlich kommen dafür zwei Ursachen in Frage:

1) eine gesteigerte Fibrinogenolyse (k_{15})
2) eine forcierte Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin (k_{14}).

zu 1) Gesteigerte Fibrinogenolyse:
Eine primäre Fibrinolyse und in ausgeprägten Fällen auch die Fibrinogenolyse durch Aktivierung des Plasminogens ist nach Deutsch (2o) ein seltenes Ereignis. Es kann zum Beispiel vorkommen bei Manipulationen an Organen wie Lunge, Prostata, Uterus, Pancreas oder vorzeitiger Placentalösung. Hierbei können körpereigene Plasminogenaktivatoren freigesetzt werden (2o). Meist tritt die Plasminogenaktivierung jedoch sekundär nach vorangegangener intravasaler Gerinnung auf. Bei der Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems wird über den Hagemann-Faktor (XII) auch Plasminogen aktiviert (2o, 26, 27).

Plows und Edgingtons immunologische Studien zur Differenzierung zwischen Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten ergaben keine meßbaren Konzentrationen dieser Spaltprodukte bei gesunden Kontrollpersonen. Bei Patienten mit gesicherter disseminierter intravasaler Gerinnung fanden sich überwiegend Fibrinspaltprodukte und gelegentlich auch gleichzeitig in geringer Konzentration Fibrinogenspaltprodukte, die wohl Ausdruck besonders ausgeprägter sekundärer Plasminogenaktivierung waren (26, 27, 87, 88, 89).

Lipinski et al. (74) und Collen et al. (16) ihrerseits verneinen auf Grund von eigenen Untersuchungen sogar die Möglichkeit einer sekundären Fibrinogenolyse. Laborhinweise für

eine gesteigerte lytische Aktivität (5) sind je nach Höhe der anfallenden Spaltprodukte eine Verlängerung der Thrombinzeit, der Partiellen Thromboplastinzeit, der Thromboplastinzeit nach Quick und eine Verschmälerung der Maximalamplitude des Thrombelastogramms. In dem für diese Studie untersuchten Krankengut zeigten vier Patienten (Nr. 4, 12, 13, 17) eindeutig über die Norm erhöhte Konzentrationen an Spaltprodukten im Plasma (>1o µg/ml). Bei weiteren sieben Patienten waren sie grenzwertig (Nr. 1, 2, 6, 7, 8, 1o, 16). Ein gleichzeitig gesenkter Plasminogenspiegel als Ausdruck des Plasminogenverbrauchs fand sich bei diesen elf Fällen nur einmal (Nr. 7). Ein erniedrigter Fibrinogenspiegel, eine verlängerte Thrombinzeit oder Partielle Thromboplastinzeit oder eine pathologische Thromboplastinzeit nach Quick lag bei keinem der vier erstgenannten Patienten vor. Die Maximalamplitude war bei drei von ihnen verschmälert. Die Fibrinogen-Halbwertzeit war zweimal verkürzt. Die fehlende signifikante Korrelation zwischen der Thrombocytenzahl und der Maximalamplitude zeigt, daß die Maxmimalamplitude auch durch Fibrinspaltprodukte gehemmt sein muß. Diese relativ geringen Befunde lassen sich gut durch sekundäre Fibrinolyse erklären. Eine Verkürzung der Fibrinogenolyse erscheint dementsprechend unwahrscheinlich.

Zu 2) Erhöhte Umwandlungsrate des Fibrinogens zu Fibrin:
Für diesen Weg des Fibrinogenabbaus finden sich vier Hinweise, die gleichzeitig Einblick in die mögliche Pathogenese dieses Vorganges gestatten:

a) Thrombocytopenie
b) Polyglobulie
c) Viskositätssteigerung
d) nicht rechtzeitige Inaktivierung aktivierter Gerinnungssubstanzen.

zu a) Mehrere Autoren haben in der Vergangenheit schon auf das gehäufte Auftreten von Thrombocytopenien bei Kindern mit congenitalen cyanotischen Herzfehlern und hohem Hämatoktit aufmerksam gemacht (8, 18, 29, 58, 69, 71, 78, 98, 111). Bei neunzehn Patienten mit einem Hämatokrit über 65% sah Wedemeyer (111) fünfzehnmal eine Thrombocytopenie. Im vorliegenden Krankengut wurden fünf Kinder mit einem Hämatokrit über 65% untersucht. Alle hatten weniger als 1oo.ooo Thrombocyten (Nr. 1, 4, 5, 6, 11). Da sich zwischen der Thrombocytenzahl und der Fibrinogen-Halbwertzeit eine positive signifikante Beziehung ergab, sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Goldschmidt sehr interessant (44, 45, 46, 47, 48). Er zeigte bei Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler , daß die Plättchenüberlebenszeit

von elf Tagen auf drei bis fünf Tage verkürzt ist und daß sich die Größenverteilung von den reifen kleinen zu den jugendlichen größeren Formen verschiebt. Diese jugendlichen Plättchenformen weisen sich durch einen vermehrten Proteingehalt aus. Die Aktivität des Plättchenfaktor 3 ist in ihnen ungefähr doppelt so hoch und wirkt nach Aktivierung schneller als in normal ausgereiften Plättchen. Zusätzlich zeigen diese Patienten eine signifikante Vermehrung der Megakaryoblasten und Megakaryocyten im Knochenmark. Diese Untersuchungsergebnisse lassen auf einen gesteigerten Thrombocytenverbrauch mit reaktiver Neubildung schließen.

Bedingt durch die anatomischen und hämodynamischen Gegebenheiten bei Patienten mit cyanotischen Herzfehlern, liegt bei ihnen oft eine Sauerstoffuntersättigung des Blutes vor. Die chronische Hypoxie bewirkt als Kompensation eine sekundäre Polyglobulie. Trotz dieses Ausgleichs bleibt bei einem Teil der Patienten eine Gewebshypoxie mit anaerober Energiegewinnung und metabolischer Acidose bestehen. Durch diese Situation wird die Thrombocytenadhäsivität nachweislich beeinflußt (35, 45, 55, 72).

Goldschmidt (45) ermittelte eine lineare, signifikante Abhängigkeit zwischen der Thrombocytenadhäsivität und der arteriellen Sauerstoffsättigung. Mit abnehmender Sauerstoffsättigung stieg die Adhäsivität an. Die Verschiebung des Stoffwechsels zur anaeroben Glycolyse bewirkt eine Zunahme des Serumlactatspiegels. Die Lactatkonzentration aller seiner Patienten war über die Norm erhöht. Laboritt und Ornellas (72) konnten eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Lactatspiegel und der gesteigerten Thrombocytenadhäsivität ermitteln. In der vorliegenden Studie wurde nicht der Lactatspiegel, sondern der Basenüberschuß gemessen. Je höher die Erythrocytenzahl desto tiefer fiel der Basenüberschuß in den negativen Bereich. Sowohl zur Erythrocytenzahl als auch zum negativen Basenüberschuß lag eine signifikante Beziehung der Fibrinogen-Halbwertzeit vor.

Zu b) Aber auch die sekundäre Polyglobulie bewirkt nach Studien von Hellem (55, 56), Goldschmidt (45) und anderen (1o8) für sich genommen schon eine Adhäsivitätssteigerung in vitro. Sie erhielten experimentell eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des Hämatokrit und der Adhäsivitätszunahme.

Gaarder et al. (35) führten hierzu als Ursache eine vermehrte Adenosin-Diphosphat-Freisetzung aus den Erythrocyten an. Beim Vorliegen einer Polyglobulie werden mehr Einzelerythrocyten zerstört als bei normaler Erythrocytenzahl. Durch wiederholte Phlebotomien und Senkung des Hämatokrit auf 5o bis 6o% konnte die Plättchenadhäsivität für einen Zeitraum von ungefähr drei Wochen normalisiert werden (79, 111).

Zu c) Als weiterer Triggermechanismus zur Aktivierung einer intravasalen Gerinnung muß auch der Viskositätsanstieg durch die Polyglobulie in Betracht gezogen werden (11, 28, 96, 112).

Die Viskosität ist nach Newton ein Reibungskoeffizient, der entsteht, wenn sich bei einer laminären Strömung unter Einwirkung einer Kraft in Fließrichtung (Scherkraft dyn/cm^2) Flüssigkeitsschichten gegeneinander verschieben. Der dabei zwischen zwei Schichten in definiertem Abstand auftretende Geschwindigkeitsgradient wird als Schergrad (sec^{-1}) bezeichnet. Die sogenannte apparente Viskosität ist definiert als das momentane Verhältnis zwischen Scherkraft und Schergrad

$$= \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergrad}} \quad \text{(centipoise)}$$

In Newtonschen Flüssigkeiten wie Wasser und Blutplasma ist die apparente Viskosität eine von dem Schergrad unabhängige Konstante. Für Vollblut trifft dies nur für hohe Schergrade zu (>4o sec^{-1}, auch als Newtonscher Bereich bezeichnet) oder anders ausgedrückt bei hohen Fließgeschwindigkeiten. Mit abnehmender Strömungsgeschwindigkeit hingegen steigt die Blutviskosität exponentiell an. Die Folge sind Erythrocytenaggregationen (Rouleauformationen). Bei weiterer Strömungsverlangsamung lagern sich die Erythrocyten zu einem dreidimensionalen Netzwerk zusammen. Auf Grund des zunehmenden Reibungskoeffizienten zwischen den Flüssigkeitsschichten kommt es zur Prästase oder Stase. Zu ihrer Verhinderung findet sich im Organismus jedoch folgender Vorgang. Fahräus und Lindquist (1o4) machten die Beobachtung, daß die Viskosität von Vollblut sich in Gefäßen mit abnehmendem Radius progredient erniedrigt. Je kleiner die Gefäße desto weniger Erythrocyten liegen nebeneinander. In den Kapillaren fließen sie sogar nur einzeln hintereinander. Bei laminärer Strömung befinden sich die korpuskulären Bestandteile im Axialstrom und reiben sich nur am ebenfalls fließenden Plasma und nicht an der stillstehenden Gefäßwand. Der Reibungs-

widerstand ist somit sehr gering. Träte diese Viskositätsminderung nicht ein, so könnte es schon im gesunden Organismus zu den oben erwähnten Erythrocytenaggregationen kommen, da in den Kapillaren die Fließgeschwindigkeit wegen des großen Strombettes stark abnimmt. Die apparente Viskosität beträgt in den kleinen Arterien und Arteriolen nur noch zwei Centipoise anstatt wie in den größeren Gefäßen vier bis fünf Centipoise. Dies bedeutet eine Halbierung des Druckverlustes und damit eine erhebliche Verbesserung der Strömungsbedingungen, weil dadurch ein ausreichend großer Druckgradient für die nachgeschalteten Venolen und Venenverzweigungen erhalten bleibt (93). (Siehe Abbildung 24)

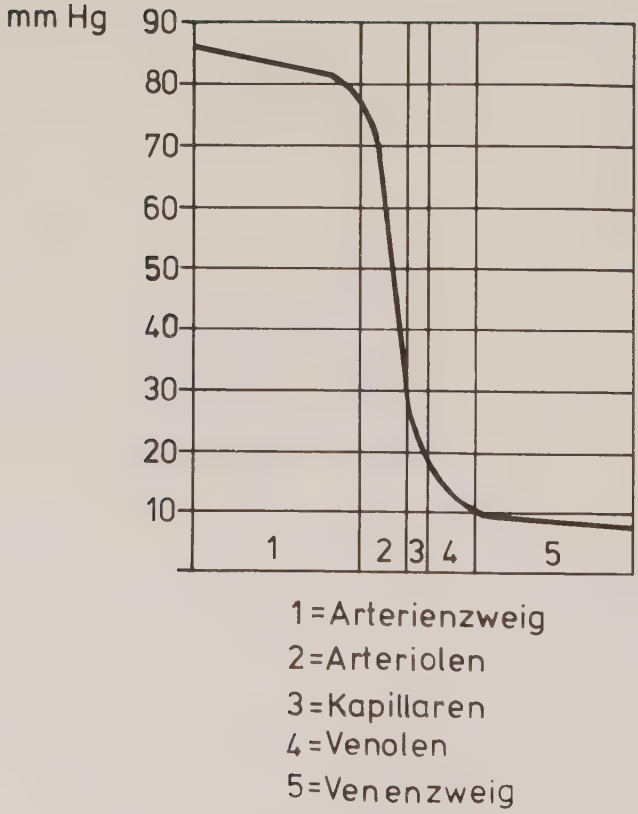


Abb. 24: Druckverlauf im Gefäßssystem (nach 93)

Nach dem Hagen-Poisseulschen Gesetz

$$\Delta P = \frac{V \cdot l \cdot \eta \cdot \beta}{r^4 \cdot \pi \cdot k}$$

ist ΔP im Bereich Arteriolen am größten, da bei ihnen die größte Radiusabnahme vorliegt, das heißt der Druckabfall ist in diesem Bereich am stärksten. Da in den postkapillären Venolen schon unter physiologischen Bedingungen die Strömungsgeschwindigkeit bis in den nicht-Newtonschen Bereich absinkt und völlige Stase herrschen kann (1o2), ist zu ihrer Verhinderung ein ausreichender arteriolo-venolärer Druckgradient erforderlich. Liegt bei einem Patienten nun eine Polyglobulie vor, so erhöht sich die Viskosität und der Schergrad nimmt ab (11, 28, 82, 96, 1o7). Die physiologische Viskositätsabnahme in den kleinen Gefäßen wird jetzt nur ungenügend verwirklicht und ein starker Druckabfall in den Arteriolen ist zu erwarten. Für die nachgeschalteten Gefäße ist möglicherweise dann kein ausreichender Druckgradient mehr gegeben und eine Perfusionsminderung im Mikrozirkulationsbereich wird möglich (77, 1o4). Als Folge können Rouleaubildungen resultieren. In dieser Situation könnte auch das Adenosin-Diphosphat aus den Erythrocyten frei-

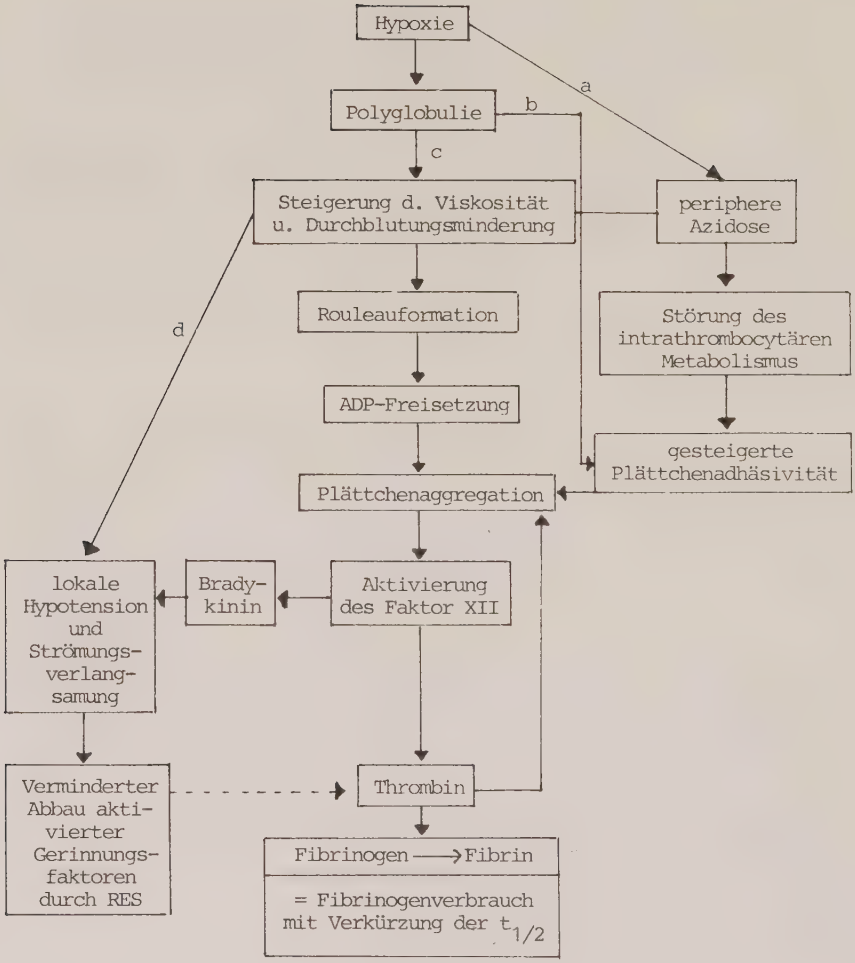
gesetzt werden. Die aus den oben aufgezeigten Gründen ohnehin schon adhäsivitätsfreudigen Thrombocyten werden dann zur Aggregation veranlaßt.

Zu d) Ein weiterer gerinnungsfördernder Umstand ist der unphysiologisch lange Aufenthalt aktivierter spezifischer Gerinnungsfaktoren im Blut. Durch die reduzierte Fließgeschwindigkeit werden sie am Bildungsort weder schnell genug verdünnt noch gelangen sie schnell genug zum Abbau in das reticuloendotheliale System (21). Durch die verlangsamte Fließgeschwindigkeit kommen auch Inhibitorsubstanzen nur unzureichend an die aktivierten Gerinnungsfaktoren heran (21).

In diesem Rahmen scheinen die signifikanten Korrelationen der Fibrinogen-Halbwertzeitverkürzung mit zunehmender Erythrocytenzahl beziehungsweise Hämatokrit, wachsender Hämoglobinkonzentration, abnehmender Thrombocytenzahl, abnehmender arterieller Sauerstoffsättigung, wachsendem negativen Basenüberschuß, Verschmälerung der Maximalamplitude und die Zeichen eines gesteigerten Umsatzes der Gerinnungsproteine Fibrinogen und Antithrombin-III nach Mancini als Hinweise für das Vorliegen einer chronischen intravasalen Gerinnung dienen zu können. Die empfindli-

chen Thrombocyten werden anscheinend durch die chronische Hypoxie und Acidose als eine der ersten Formationen gestört. Nach Freiwerden des Adenosin-Diphosphat aus den Erythrocyten setzen sie Mikrogerinnungsprozesse in Gang. Eine charakteristische Reduktion der Gerinnungsfaktoren ist wegen der kompensatorisch gesteigerten Neusynthese mit den statischen Gerinnungsanalysen nicht feststellbar.

Die von einigen Autoren gelegentlich vorgebrachte Vorstellung einer verminderten Faktorenproduktion der Leber auf Grund einer chronisch hypoxischen Parenchymschädigung dürfte keine Verkürzung der Plasma-Fibrinogen-Halbwertzeit verursachen. Nun haben tatsächlich zwei Patienten (Nr. 2, 7) reduzierte Einzelfaktoren des Prothrombinkomplexes bei im Normbereich befindlichen Fibrinogen-Halbwertzeiten. Eine Minderproduktion der Faktoren II und VII kann nicht ausgeschlossen werden. Da bei beiden Patienten jedoch auch der Faktor V erniedrigt ist, dieser aber erst bei fortgeschrittenem Leberschaden vermindert produziert wird (5), und Patient Nr. 7 auch eine verschmälerte Maximalamplitude im Thrombelastogramm aufweist, ist wohl zumindest ein gleichzeitig vorliegender Verbrauch mit anzunehmen.



Schematische Darstellung der Pathogenese der Fibrinogen-Halbwertzeitverkürzung.

Für die Klinik erhält nach den besprochenen Befunden die Forderung einer frühestmöglichen Korrektur des Herzfehlers erneutes Gewicht. Sie allein reduziert endgültig die Polyglobulie und steigert die Sauerstoffsättigung des Patientenblutes. Damit werden die zwei wesentlichen Ursachen der Gerinnungsstörung beseitigt. Die zu überwindende Schwierigkeit bildet der Zeitraum von Geburt bis zum Erreichen des optimalen Operationsalters. Eine in dieser Zeit prophylaktisch durchgeführte Antikoagulantientherapie läßt sich nicht generell für jeden Fall empfehlen. Zu überlegen ist eine Hemmung der Thrombocyten mit Acetylsalicylsäure (48, 75) oder Prostaglandinen. Maurer et al. (8o) und Wedemeyer und Mitarbeiter (112) konnten durch Hämodilution die Thrombocytenfunktion über mehrere Wochen normalisieren.

Der gesteigerten Blutviskosität läßt sich auf zwei Wegen begegnen. Zunächst normalisiert man durch Eisengabe die Erythrocytenvolumina. Dadurch werden die Erythrocyten elastischer und senken die Viskosität. Gleichzeitig wird die Sauerstofftransportkapazität des Einzelerythrocyten verbessert. Da der Hämatokrit durch die Anhebung des mittleren korpuskulären Volumens jedoch steigt, läßt man gezielte Hämodilutionen folgen. Sowohl die Viskosität als auch der negative Einfluß der Polyglobulie auf die Thrombocytenfunktionen werden durch diese Maßnahme gemildert. Wie lange diese Verbesserungen anhalten, läßt sich bis jetzt noch nicht sagen und bleibt weiteren Beobachtungen vorbehalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An siebzehn Kindern im Alter von o;9 bis 11;3 Jahren mit angeborenem cyanotischem Herzfehler wurde die Fibrinogen-Halbwertzeit bestimmt ($\bar{x} \pm SD = 72,6 \pm 15,o7$ Std) und mit anderen Laborparametern korreliert. Zehn Patienten zeigten eine unter die Norm verkürzte Halbwertzeit. Die Fibrinogenumsatzsteigerung war abhängig von der Erythrocytenzahl, dem Hämatokrit, der Hämoglobinkonzentration, dem mittleren korpuskulären Volumen des Einzelerythrocyten, der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration, der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Maximalamplitude des Thrombelastogramms, der Thrombocytenzahl und dem Ausmaß des negativen Basenüberschusses. Gleichzeitig durchgeführte Gerinnungsuntersuchungen zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Die nach der Methode von Mancini et al. bestimmten Konzentrationen von Fibrinogen und Antithrombin-III und die häufig erniedrigte Thrombocytenzahl weisen auf eine Umsatzsteigerung des Gerinnungssystems hin. Dies steht im Widerspruch zu vielen früheren Untersuchungen. Die gesicherte Korrelation zwischen Fibrinogen-Halbwertzeit und Erniedrigung der Thrombocytenzahl spricht jedoch eindeutig für eine gesteigerte Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin und damit für eine latent ablaufende chronische intravasale Gerinnung. Eine klassische Laborkonstellation findet sich wegen der kompensatorisch gesteigerten Neusynthese der verschiedenen Gerinnungsfaktoren

selten. Dies erklärt die abweichenden Beurteilungen früherer Untersuchungen, die keine dynamischen Untersuchungsmethoden einsetzten. Die Ursache der chronischen intravasalen Umsatzsteigerung der Gerinnungsfaktoren beruht gleichermaßen auf der chronischen Hypoxie und der reaktiven Polyglobulie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aballi, A. J., S. de Lamerens : Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy
Pedriatr. Clin. North Am. 9, 785 (1962)

2. Allington, M. J. : Detection of fibrin(ogen) degradation products by latex clumping method
Scand, J. Haematol. Suppl. 13, 115 (1971)

3. Baille, A., T. Blanc, J. R. Monties, A. Gondard, E. Henry : Syndrome de coagulation intravasculaire disseminée chronique et cardiopathie congénitale cyanogène
Presse Medic. 29, 1571 (197o)

4. Ball, F., R. Wolf : Strahlenexposition bei Anwendung von Radioisotopen im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 115, 581 (1967)

5. Barthels, M., H. Poliwoda : Gerinnungsanalysen
Thieme Verlag (1975)

6. Bettigole, R. E. : Labelled fibrinogen
J. Med. 4, 55 (1973)

7. Bradley, J., J. A. Hickman : Behaviour of commercially prepared J-125-fibrinogen in metabolic studies J. Clin. Path. 28, 487 (1975)

8. Braun, W., G. Weinmann, S. Schwela : Probleme der Verbrauchskoagulopathie bei konnatalen Herzfehlern Folia Haematol. (Leipz) 97, 5o (1972)

9. Brinkhous, K. M., R. D. Langdell, G. D. Oenick, J. B. Graham, R. H. Wagner, L. C. Hill : Newer approaches to the study of Haemophilia and Haemophiloid states J. Amer. Med. Ass. 154, 481 (1954)

1o. Brodsky, J., D. M. Gill, C. J. Lusch : Fibrinolysis in congenital heart disease. Preoperative treatment with epsilon-ACA Ann. Intern. Med. 68, 1165 (1968)

11. Brunnetti, A., L. Schiwazappa, S. Dalla Volta, F. Cafiero, M. Amato, R. Chinoin, A. Girolami : La Viscosita Ematica e Plasmatica nelle Cardiopatie congenite cianotiche G. Ital. Cardiol. 7, 221 (1977)

12. Budzynski, A. Z., V. J. Marder, S. Sherry : Reaction of plasmatic degradation products of fibrinogen in the radioimmunoassay of human fibrinopeptide A Blood 45 (No 6), 757 (1975)

13. Clauss, A. : Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung von Fibrinogen
Acta haemat. 17, 237 (1957)

14. Collen, D., Tydgat, G. N., H. Claeys, R. Piessens : Metabolism and distribution of fibrinogen I
Br. J. Haematol. 22, 681 (1972)

15. Collen, D., G. N. Tydgat, J. Vermylen : Metabolism and distribution of fibrinogen II
Br. J. Haematol. 22, 7o1 (1972)

16. Collen, D., N. Semerano, M. Verstraete : The fibrinolytic pathway of fibrinogen catabolism: A replay
Thromb. Res. 4, 491 (1974)

17. Collet, H., Y. Tessier, P. Littleton, J. Marshall, L. McDonald : Plasma-fibrinogen after replacement of heart valves by grafts and protheses
Lancet 2, 17)1971)

18. Dennis, L. H., J. L. Stewart, M. E. Conrad : Heparin treatment of haemorrhagic diathesis in cyanotic congenital heart disease
Lancet 1, 1o88 (1967)

19. Dennis, L. H., J. L. Stewart, M. E. Conrad : A consumption coagulation defect in cyanotic congenital heart disease and its treatment with heparin
J. Pediat. 71, 4o7 (1967)

2o. Deutsch, E. : Hämorrhagische Diathesen; aus: Lehrbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage 1976, F. K. Schattauer Verlag

21. Deykin, D. : The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation New Engl. J. Med. 283, 636 (197o)

22. Dintenfass, L. : A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes Arch. Intern. Med. 118, 427 (1966)

23. Dintenfass, L. : The rheology of blood in vascular disease J. Roy. Coll. Phys. Lond. 5, 231 (1971)

24. Djojosugito, A.M., Folkow, B., B. Öberg, S. White : A comparison of blood viscosity measured in vitro and in a vascular bed Acta Physiol. Scand. 78, 7o (197o)

25. Duckert, F. : Diagnostische Verwendung des markierten Fibrinogens Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 29, 2o1 (1973)

26. Edgington, T. S. : Fibrinogen and fibrin degradation products. Their differentiation. Thromb. Diathes. Haemorrh. 34, 671 (1975)

27. Edgington, T. S., E. F. Plow : Coupling of coagulation and fibrinolytic systems approached through immunologic discrimination between fibrin and fibrinogen cleavage fragments
Thrombos. Diathes. Haemorrh., Suppl. 54, 211 (1973)

28. Eisenberg, S. : Changes in blood viscosity, hematocrit value, and fibrinogen concentration in subjects with congestive heart failure
Circulation 3o, 686 (1964)

29. Ekert, H., G. S. Gilchrist, R. Stanton, D. Hammond : Hemostasis in cyanotic congenital heart disease
J. Pediat. 76, 221 (197o)

3o. Ekert, H., M. Sheers : Pre- and postoperative studies of fibrinolysis and prothrombin in cyanotic congenital heart disease
Haemostasis 3, 158 (1974)

31. Ekert, H., M. Sheers : Preoperative and postoperative platelet function in cyanotic congenital heart disease
J. thorac. cardiovasc. Surg. 67, 184 (1974)

32 Emmrich, D. : Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie
Thieme Verlag Stuttgart 1976

33. Feissly, T., H. Lüdin : Microscopie par contrastes de phases
Rev. Hemat. 4, 481 (1949)

34. Forsberg, K. : 125-J-Fibrinogen and blocking of the thyroid gland
Br. Med. J. 1, 392 (1974)

35. Gaarder, A., J. Jehnsen, S. Laland, A. Hellem, P. Owren : Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets
Nature (Lond) 192, 531 (1961)

36. Gaertner, H. : Das Volumenverhältnis von Erythrocyten zu Plasma als Hämostaseregulator
Folia Haematol. (Leipz) 84, 433 (1965)

37. Geigy A.G., Basel : Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage 1968

38. Gerrits, W. B. J., T. N. Odilia, F. van der Meer, J. van der Meer : Fibrinopeptid A immunoreactivity in human plasma
Thromb. Res. 5, 197 (1974)

39. Göbel, U., S. Y. Mak, H. von Voss, C. Petrich : Variabilität von Blutgerinnungsbefunden bei gesunden und kranken Kindern
Bücherei des Pädiaters 78, 149 (1977) Ferdinand Enke Verlag

4o. Göbel, U., C. Petrich, H. von Voss, L. Schmelzer : Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-makroglobulin in newborn infants I
Eur. J. Pediatr. 129, 117 (1978)

41. Göbel, U., A. Triebel, C. Petrich. H. von Voss : Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-makroglobulin in newborn infants II
Eur. J. Pediatr. 129, 125 (1978)

42. Göbel, U., H. von Voss, H. Jürgens, A. Lauber, H. P. Volkmer : The reproductiveness of bleeding time tests
Min. Ped. 3o, 1391 (1978)

43. Goldschmidt, B. : Untersuchung der Gerinnungsfaktoren an cyanotischen Kindern mit angeborenem Herzfehler
Ann. paediat. 2o7, 321 (1966)

44. Goldschmidt, B., R. Fono : Cyclic fluctuations in platelet count, megacaryocyte maturation, and thrombopoietin activity in cyanotic congenital heart disease
Acta Paediat. Scand. 61, 31o (1972)

45. Goldschmidt, B., E. Kun : Platelet adhesiveness in cyanotic congenital heart disease
Acta Paediat. Acadmiae Scientiarum Hung. 14, 99 (1973)

46. Goldschmidt, B., B. Sarcadi, G. Gardos, A. Matlary : Platelet production and survival in cyanotic congenital heart disease Scand. J. Haemat. 13, 11o (1974)

47. Goldschmidt, G., S. J. Søreland : The young platelet population in children with cyanotic congenital heart disease Thromb. Haemostas. 35, 342 (1976)

48. Goldschmidt, G., S. J. Søreland, P. G. Bjørnstand : The effect of acetylsalicylic acid on platelet function in cyanotic congenital heart disease Acta Paediat. Scand. 63, 869 (1974)

49. Gralnick, H. R. : Epsilon-Aminocapronic acid in preoperative correction of hemostatic defect in cyanotic congenital heart disease Lancet 1, 12o4 (197o)

5o. Green, D. : Correction of hemostatic defect in cyanotic congenital heart disease Lancet 1, 486 (1971)

51. Greig, W. R., J. F. B. Smith, J. S. Orr, C. J. Foster : Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after 131-J, 125-J, and X irradiations Br. J. Radiol. 43, 542 (197o)

52. Hartert, H., H. Ludwig : Verhandlungen anläßlich der 12. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung (1971) Schattauer Verlag

53. Hartert, H. : Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie I. Physiologische und klinische Grundlagen der Thrombelastographie Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 284 (1952)

54. Harker, L. A., S. J. Slichter : Platelet and fibrinogen consumption in man New Engl. J. Med. 287, 999 (1972)

55. Hellem, A. J. : The adhesiveness of human blood platelets in vitro Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 51 (1960)

56. Hellem, A. J., A. E. Ödegaard, B. A. Skälhegg : Investigations on adenosine diphosphate induced platelet adhesiveness in vitro Thrombos. Diathes. Haemorrh. 10, 61 (1963)

57. Henriksson, P., G. Värendh, N. R. Lundström : Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease Br. Heart J. 41, 23 (1979)

58. Ihenacho, H. N. C., G. R. Breeze, D. J. Fletcher, J. Stuart : Consumption coagulopathy in congenital heart disease Lancet I, 231 (1973)

59. Iølster, N. J. : Blood coagulation in children with cyanotic congenital heart disease Acta Paediat. Scand. 59, 551 (1970)

60. James, A. E., H. N. Wagner, R. E. Cooke : Pediatric Nuclear Medicine (1974) W. B. Saunders Company

61. Johnson, C. A., C. E. Abilgaard, I. Schulman : Absence of coagulation abnormalities in children with cyanotic congenital heart disease Lancet I, 660 (1968)

62. Jürgens, J. : Über das Verhalten antithrombotischer Substanzen bei Lebererkrankungen Arch. klin. Med. 200, 67 (1952)

63. Jürgens, J. : Internationale Tagung über Thrombose und Embolie (1954) Benno Schwabe, Basel

64. Jürgens, J. : Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse (1959) Georg Thieme Verlag

65. Karitzky, D., Kleine, N., W. Künzer, W. Pringsheim : Fibrinogen turnover in the premature infant with and without respiratory distress syndrome Acta Pediat. Scand. 60, 465 (1971)

66. Kisker, C. T., R. Rush : Detection of intravascular coagulation J. Clin. Invest. 50, 2235 (1971)

67. Koller, F., K. M. Brinkhous, R. Biggs, N. F. Rodman, S. Himom : Vascular factors and thrombosis Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl. 4o (197o)

68. Komp, D. M., A. W. Sparrow : Quantitation of secondary fibrinolysis in cyanotic congenital heart disease J. Pediatr. 77, 679 (197o)

69. Komp, D. M., A. W. Sparrow : Polycythemia in cyanotic heart disease - a study of altered coagulation J. Pediatr. 76, 231 (197o)

7o. Kontras, S. B., H. D. Sirak, W. A. Newton : Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease J. A. M. A. 195, 611 (1966)

71. Kornhuber, H., H. Gutheil : Gerinnungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern Z. Kreislaufforschung 54, 738 (1965)

72. Laborit, H., M. R. Ornellas : Hyperlactacidemia as a factor of thrombocyte adhesiveness Experimentia (Basel) 25, 1o35 (1969)

73. Lasch, H. G., H. J. Krecke, R. Rodriguez-Ermann, H. H. Sauer, G. Schütterle : Verbrauchskoagulopathien Folia Haematol. 6, 325 (1961)

74. Lipinski, B., I. Lipinski, V. Gurewich : The fibrinogenolytic pathway of fibrinogen-catabolism. Additional comments. Thromb. Res. 4, 891 (1974)

75. van der Maas, A. P. C., F. A. G. Teulings, W. Schopman G. J. H. den Ottolander : The influence of acenocumarole on the fibrinogen turnover in normal subjects, venous thrombosis, and congestive heart failure Thrombos. Diathes. Haemorrh. 28, 495 (1972)

76. Mancini, G., A. O. Carbonara, J. F. Heremanns : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion Int. J. Immunochem. 2, 235 (1965)

77. Matheson, N. A. : Factors in tissue perfusion. The microcirculation in shock Postgrad. med. J. 45, 53o (1969)

78. Maurer, H. M., C. M. McCue, J. Caul, W. J. S. Still : Impairement in platelet aggregation in congenital heart disease Blood 4o, 2o7 (1972)

79. Maurer, H. M. : Hematologic effects of cardiac disease Pediatr. Clin. North Am. 1o83 (1972)

8o. Maurer, H. M., C. M. McCue, L. W. Robertson, Haggins : Correction of platelet dysfunction and bleeding in cyanotic congenital heart disease by simple red cell volume reduction Am. J. Cardiol. 35, 831 (1976)

81. Meissner, J. : Natürliche und zivilisatorische Strahlenbelastungen und Strahlenrisiken
Mat. Med. Nordm. 3o, 1 (1078)

82. Merrill, E. W. : Rheology of blood
Physiol. Rev. 49, 863 (1969)

83. Moroz, L. A., N. J. Gilmore : Fibrinolysis in normal plasma and blood: Evidence for significant mechanisms independent of the plasminogen-plasmin system
Blood 48, 531 (1976)

84. Naiman, J. L. : Clotting and bleeding in cyanotic congenital heart disease
J. Pediat. 76, 333 (197o)

85. O´Brien, J. R. : Detection of thrombosis with iodine-125-fibrinogen
Lancet I, 396 (197o)

86. Pike, G. J., R. L. Turner, F. R. C. Path, S. M. Manohitharajah, P. B. Denerall : Fibrinolysis in cyanotic and acyanotic children before and after open intracardiac operations with the Bentley Temptrol Oxygenator
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69, 922 (1975)

87. Plow, E. F., Edgington, T. S. : Immunobiology of fibrinogen. Emergence of neoantigenic expressions during physiologic cleavage in vitro and in vivo
J. Clin. Invest. 52, 273 (1973)

88. Plow, E. F., Edgington, T. S. : Discriminating neoantigenic differences between fibrinogen and fibrin derivates
Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A. 7o, 1169 (1973)

89. Plow, E. F., Edgington, T. S. : A cleavage associated neoantigenic marcer for a gamma chain site in the N-terminal aspect of the fibrinogen molecule
J. Biol. Chem. 25o, 3386 (1975)

9o. Quick, A. J., M. Stanley-Brown, F. W. Bancroft : A study of the coagulation defect in Hemophilia and jaundice
Am J. Med. Sci. 19o, 5o1 (1935)

91. Regoeczi, E. : The clottability of iodinated fibrinogen
J. Nucl. Biol. Med. 15, 37 (1971)

92. Regoeczi, E. : Iodine-labelled fibrinogen: A Reviews
Br. J. Haematol. 2o, 649 (1971)

93. Rein, H., M. Schneider : Physiologie des Menschen
15. Auflage (1964), Springer Verlag

94. Rivers, R. P. A. : Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant
Acta Paediatr. Scand. 64, 449 (1975)

95. Robson, E. B., G. F. Murawski, R. E. Bettigole : Use of 125-J-fibrinogen kinetic data to detect disseminated intravascular coagulation and deposition of fibrin in patients with metastatic cancer Thrombos. Haemostas. 37, 484 (1977)

96. Rudolph, A. M., A. S. Nadas, W. H. Borges : Haematologic adjustments to cyanotic congenital heart disease Pediatrics 11, 454 (1953)

97. Sachs, L. : Statistische Auswertungsmethoden Zweite Auflage (1969) Springer Verlag

98. Schenk, W., W. Kollmann, W. Künzer : Untersuchungen zur Blutgerinnung bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern Zeitschrift für Kinderheilkunde 1oo, 213 (1967)

99. Schneider, W., O. E. Rodermund, H. Egli : Das normale Thrombelastogramm Thrombos. Diathes. Haemorrh. 7, 35 (1962)

1oo. Schwick, H. G., K. Störiko : Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik, Behringwerke A.G., Marburg 1966

1o1. Sherman, L. A. : Fibrinogen turnover: Demonstration of multiple pathways of catabolism J. Lab. Clin. Med. 79, 71o (1972)

1o2. Straub, P. W. : Chronic intravascular coagulation
Habilitationsschrift der Med. Fakultät der Universität Zürich (1971)

1o3. Straub, P. W., S. Kessler : Umsatz und Lokalisation von 131-J-Fibrinogen bei chronischer intravasaler Gerinnung
Schweiz. med. Wschr. 1oo, 2oo1 (197o)

1o4. Sunder-Plassmann, L., W. P. Kloevekorn, K. Messmer : Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel
Der Anaesthesist 2o, 172 (1971)

1o5. Takeda, Y. : Studies of metabolism and distribution of fibrinogen in healthy men with autologous 125-J-labelled fibrinogen
J. Clin. Invest. 45, 1o3 (1966)

1o6. Takeda, Y., E. B. Reeve : Distribution and excretion of 131-J-iodide in men on pharmacologic doses of iodides
J. Lab. Clin. Med. 6o, 944 (1962)

1o7. Veragut, U., W. Siegentaler, U. F. Gruber : Schock. In "Klnische Pathophysiologie" herausgegeben von W. Siegentaler, 2. Auflage, 1973, Georg Thieme Verlag

1o8. Voss, H. von, C. Petrich, U. Göbel : Retention der Thrombocyten bei Neugeborenen
Klin. Pädiat. 188, 5o8 (1976)

1o9. Waldmann, J. D., E. E. Gapek, M. H. Paul A. D. Schwartz : Shortened platelet survival in cyanotic congenital heart disease
J. Pediat. 87, 77 (1975)

11o. Wardle, E. N., M. Floyd : Fibrinogen catabolism study of three patients with bacterial endocarditis and renal disease
Br. Med. J. 3, 255 (1973)

111. Wedemeyer, A. L., J. R. Edson, W. Krivit : Coagulation in cyanotic congenital heart disease
Am J. Dis. Child. 124, 656 (1972)

112. Wedemeyer, A. L., J. H. Lewis : Improvement in hemostasis following phlebotomy in cyanotic patients with heart disease
J. Pediat. 83, 46 (1973)

113. Wells, R. : Syndromes of hyperviscosity
New Engl. J. Med. 283, 183 (197o)

114. Whitmore, R. L. : Rheology of the circulation
Pergamon Press (1968)

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. U. Göbel.

Mein Dank gilt auch den Damen des Gerinnungslabors, Frl. M. Rausch-Kremer und Frl. B. Beiler, für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Maschinenbauingenieurs Alfred Thies und seiner Ehefrau Irene Thies, geb. Roenz, wurde ich am 5.9.1950 in Wittenburg/Mecklenburg geboren. 1953 verließen meine Eltern die DDR und siedelten sich 1954 in Düsseldorf an.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Volksschule, wechselte anschließend zum Gymnasium und bestand 1971 das Abitur. Zum Sommersemester 1972 nahm ich das Studium der Humanmedizin in Düsseldorf auf. Im Februar 1973 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1974 die ärztliche Vorprüfung ab. Im November 1978 absolvierte ich den 3. Teil der ärztlichen Prüfung gemäß der neuen Approbationsordnung.